

FACULTÉ DE MÉDECINE DE PARIS

ANNÉE 1935

THÈSE

N°
182

POUR

LE DOCTORAT EN MÉDECINE

(Diplôme d'Université)

PAR

David WEINMAN

Né le 13 Janvier 1909, à Albuquerque, Nouveau-Mexique (E.-U.)

LES PARASITES ÉRYTHROCYTAIRES
RÉVÉLÉS PAR LA SPLÉNECTOMIE :
BARTONELLA ET EPÉRYTHROZON

*Travail du Laboratoire de Parasitologie de la Faculté
de Médecine de Paris*

Président : E. BRUMPT, Professeur

PARIS
AMÉDÉE LEGRAND, ÉDITEUR
93, BOULEVARD SAINT-GERMAIN, 93

1935

FACULTÉ DE MÉDECINE DE PARIS

ANNÉE 1935

THÈSE

N° —

POUR

LE DOCTORAT EN MÉDECINE

(Diplôme d'Université)

PAR

David WEINMAN

Né le 13 Janvier 1909, à Albuquerque, Nouveau-Mexique (E.-U.)

LES PARASITES ÉRYTHROCYTAIRES
RÉVÉLÉS PAR LA SPLÉNECTOMIE :
BARTONELLA ET EPÉRYTHROZoon

*Travail du Laboratoire de Parasitologie de la Faculté
de Médecine de Paris*

Président : E. BRUMPT, Professeur

PARIS
AMÉDÉE LEGRAND, ÉDITEUR
93, BOULEVARD SAINT-GERMAIN, 93

1935

I. — PROFESSEURS

MM.

Anatomie	ROUVIÈRE.
Physiologie	Léon BINET.
Physique médicale	STROHL.
Chimie médicale	DESGREZ.
Bactériologie	Robert DEBRÉ.
Parasitologie et histoire naturelle médicale	BRUMPT.
Pathologie médicale et générale	BAUDOUIN.
Pathologie chirurgicale	CHEVASSU.
Anatomie pathologique	ROUSSY.
Histologie	CHAMPY.
Pharmacologie et matière médicale	TIFFENEAU.
Thérapeutique	N...
Hygiène et médecine préventive	TANON.
Médecine légale	BALTHAZARD.
Histoire de la médecine et de la chirurgie	LAIGNEL-LAVASTINE.
Pathologie expérimentale et comparée	FIESSINGER.
Hydrologie thérapeutique et climatologie	Maurice VILLARET.
Clinique médicale	LOEPER.
	CARNOT.
	CLERC.
	Marcel LABBÉ.
Hygiène et clinique de la première enfance	LEREBoullet.
Clinique des maladies des enfants	NOBÉCOURT.
Clinique des maladies mentales et des maladies de l'encéphale	H. CLAUDE.
Clinique des maladies cutanées et syphilitiques	GOUGEROT.
Clinique des maladies du système nerveux	GUILLAIN.
Clinique des maladies infectieuses	LEMIERRE.
	CUNÉO.
Clinique chirurgicale	GOSSET.
	GRÉGOIRE.
	LENORMANT.
Clinique ophtalmologique	TERRIEN.
Clinique urologique	MARION.
	BRINDEAU.
Clinique d'accouchements	COUVELAIRE.
	JEANNIN.
Clinique gynécologique	PROUST.
Clinique chirurgicale infantile et orthopédie	OMBRÉDANNE.
Clinique thérapeutique médicale	RATHERY.
Clinique oto-rhino-laryngologique	LEMAITRE.
Clinique thérapeutique chirurgicale	Pierre DUVAL.
Clinique propédeutique	SERGENT.
Clinique de la Tuberculose	BEZANÇON.
Clinique chirurgicale orthopédique de l'adulte	MATHIEU.
	HOVELACQUE.
Professeurs sans chaire	MULON.
	OLIVIER.
	VERNE.
	MOCQUOT.



II. — AGRÉGÉS EN EXERCICE

MM.

BÉNARD (Henri) . Pathologie médicale.
 BERNARD Étienne. Pathologie médicale.
 BOULIN Pathologie médicale.
 BULLIARD..... Histologie.
 CATHALA Pathologie médicale.
 CHEVALLIER Pathologie médicale.
 DOGNON..... Physique.
 FEY Urologie.
 GALLIARD..... Parasitologie.
 GASTINEL..... Bactériologie.
 DE GAUDART D'ALLAINES. Pathologie
 chirurgicale.
 GAYET Physiologie.
 GIROUD..... Histologie.
 HAGUENAU Pathologie médicale.
 HALPHEN..... Oto-rhino-laryngologie.
 HAZARD Pharmacologie.
 HUGUENIN Anatomie pathologique.
 JOANNON Hygiène.
 LABBÉ (Henri) ... Chimie biologique.
 LACOMME Obstétrique.

MM.

LANTUÉJOUL ... Obstétrique.
 LAROCHE (Guy) . Pathologie médicale.
 LEMAIRE Pathologie expérimentale
 LEVEUF Pathologie chirurgicale.
 M^{lle} J. LÉVY..... Pharmacologie.
 LÉVY-VALENSI .. Neurologie et Psychiatrie.
 MOREAU Pathologie médicale.
 MOULONGUET .. Pathologie chirurgicale.
 MOUQUIN Pathologie médicale.
 OBERLING..... Anatomie pathologique.
 PETIT-DUTAILLIS Pathologie chirurgicale.
 PIÉDELIEVRE ... Médecine légale.
 PORTES Obstétrique.
 RICHET Physiologie.
 SANNIÉ..... Chimie biologique.
 SÈNÈQUE..... Pathologie chirurgicale.
 TROISIER Pathologie expérimentale
 TURPIN Pathologie médicale.
 VIGNES Obstétrique.
 WILMOTH Pathologie chirurgicale.

III. — AGRÉGÉS RAPPELÉS A L'EXERCICE

pour le service des examens

MM.

ALGLAVE Pathologie chirurgicale.
 BUSQUET Pharmacologie.
 CHAILLEY-BERT. Physiologie.

MM.

LEROUX..... Anatomie pathologique.
 NEVEU-LEMAIRE Parasitologie.
 ZIMMERN..... Physique.

IV. — AGRÉGÉS CHARGÉS DE COURS DE CLINIQUE ANNEXE

à titre permanent.

MM.		MM.	
ABRAMI	} Clinique médicale.	BASSET	} Clinique chirurgicale.
ALAJOUANINE ..		BROCQ.....	
AUBERTIN		CADENAT.....	
BRULÉ		GATELLIER	
CHABROL.....		HEITZ-BOYER...	
CHIRAY		MOURE	
DONZELOT.....		QUENU	
DUVOIR.....		SCHWARTZ.....	
HARVIER.....		VELTER	
LIAN			
PASTEUR - VALLERY -			
RADOT			
SÉZARY			
MM.			
ECALLE	} Clinique obstétricale.		
GUÉNIOT			
LE LORIER.....			
LÉVY-SOLAL			
METZGER			

V. — CHARGÉS DE COURS

MM.	
CHAILLY-BERT, agrégé	Éducation physique.
LEDoux-LEBARD	Radiologie clinique.
WEIL-HALLÉ	Puériculture.
FREY.....	Stomatologie.

Par délibération en date du 9 décembre 1798, l'Ecole a arrêté que les opinions émises dans les dissertations qui lui seront présentées, doivent être considérées comme propres à leurs auteurs et qu'elle n'entend leur donner aucune approbation ni improbation.

A NOS PARENTS, A NOTRE SŒUR,
A NOTRE BEAU-FRÈRE

*Dont l'amitié inébranlable nous
a toujours encouragé.*

AVANT-PROPOS

Nous tenons tout d'abord à exprimer notre reconnaissance envers ceux qui ont rendu possible ce travail.

A notre Maître, Monsieur le Professeur Emile BRUMPT ; Membre de l'Académie de Médecine, qui nous a fait l'honneur d'être Président de notre thèse, qui par son enseignement clair, précis et pénétrant pendant nos quatre années dans son laboratoire a jeté les bases de nos connaissances parasitologiques. Il nous a généreusement aidé de son conseil et soutien. Il nous a fait bénéficier de son érudition inépuisable et il a mis à notre disposition le matériel de son laboratoire et son extraordinaire bibliothèque parasitologique. Nous aurons toujours envers lui des sentiments d'attachement et de gratitude les plus profonds.

Nous tenons à adresser à tous nos Maîtres du Laboratoire de Parasitologie de la Faculté de Médecine de Paris : Messieurs les Professeurs Agrégés Maurice NEVEU-LEMAIRE et Henri GALLIARD ; M. le Docteur Maurice LANGERON, Chef de Laboratoire ; l'expression de notre sincère attachement. Par leur érudition biologique et leur bienveillance ils ont facilité nos débuts et nous leur devons une large part de notre instruction parasitologique.

Notre gratitude est aussi acquise à notre Maître, M. le Docteur Frédéric COUTELEN, délégué dans les fonctions de Professeur Agrégé à la Faculté de Médecine de Lille. Ses conseils et son encouragement bienveillant nous ont été des plus précieux.

A notre Maître, Monsieur le Professeur LAIGNEL-LAVASTINE, Médecin des Hôpitaux, en témoignage de reconnaissance pour la bienveillance qu'il n'a cessé de nous montrer.

A nos Maîtres de la Faculté et des Hôpitaux de Paris, de l'Institut de Médecine Coloniale et de l'Institut Pasteur.

A notre ami, M. le Docteur Amour F. Liber, Lauréat de la Faculté de Médecine de Paris, Chef de Laboratoire à l'Hôpital de la Pitié, dont l'obligeance inlassable a encore trouvé, au cours de ce travail de nombreuses occasions de se manifester.

A notre ami Donald Barnett Duff, dont l'originalité philosophique et la critique éclairée qu'il a toujours apporté aux problèmes scientifiques nous a puissamment aidé.



Digitized by the Internet Archive
in 2026

INTRODUCTION

Il y a dix ans que Lauda (1925) observa chez le Rat blanc une anémie infectieuse dont la condition essentielle est la splénectomie. L'agent de cette maladie du sang fut trouvé en 1926 par Mayer, Borchardt et Kikuth. C'est un parasite des globules rouges que ces auteurs rattachent par sa morphologie et sa pathogénicité au genre *Bartonella*-genre créé en 1915 par Strong, Tyzzer, Brues, Sellards et Gastiaborù pour désigner l'agent de la maladie de Carrion. Il s'agissait de corpuscules endo ou épi-érythrocytaires qui avaient déjà été vus en 1901 par Barton et retrouvés par plusieurs auteurs péruviens (Biffi, 1903, 1908, Gastiaborù, 1903, etc.). La nature parasitaire et le rôle pathogène de la *Bartonella* fut démontré par Noguchi et Battistini (1926) qui réussirent à isoler le germe en culture pure et Noguchi (1926) qui reproduit la maladie chez le Singe en inoculant les cultures.

Depuis 1926, des parasites analogues ont été trouvés chez des Rongeurs autres que le Rat, chez des Marsupiaux, chez le Chien et même chez les Poikilothermes. On a décrit chez l'homme, dans plusieurs hémopathies, des corpuscules rappelant les précédents, mais dont la nature parasitaire n'est pas encore bien établie.

Enfin, à côté du groupe des Bartonelles, V. Schilling (1928), Dinger (1928) ont récemment ajouté une autre forme activée par la splénectomie, l'Épérythrozoaire, dont les rapports avec les Bartonelles et la pathogénicité ne sont pas encore bien élucidés.

L'étude de ces parasites est particulièrement intéressante parce que :

1^o Elle est susceptible de jeter une lumière nouvelle sur l'étiologie, la pathogénie et le traitement des affections de l'érythrocyte.

2^o Les parasites en question sont très répandus parmi les animaux de laboratoire et leur présence éventuelle doit dorénavant entrer en ligne de compte dans l'appréciation non seulement des recherches sur le sang et les organes hémopoïétiques, mais également des procédés expérimentaux les plus divers : blocage du système réticulo-endothélial, régimes carencés, intoxications, infections diverses, greffe de tumeurs, dont les effets peuvent être complètement changés par la présence de ces micro-organismes.

3^o Une nouvelle fonction particulière de la rate a été mise en évidence : le maintien d'un équilibre labile entre l'hôte et le parasite, par un méca-

nisme dont la nature immunologique est encore mal connue, mais qui semble différent de tout ce que nous avons connu jusqu'ici.

Les parasites du globule rouge, dont nous nous occupons ici, peuvent être rangés dans trois groupes que nous décrirons successivement : les Barnelles, les Epérythrozoaires et des formes à affinité douteuse ou des infections mixtes.

PREMIÈRE PARTIE

LES BARTONELLOSES REVELÉES PAR SPLENECTOMIE

CHAPITRE PREMIER

LE GENRE *BARTONELLA*. STRONG, TYZZER, BRUES, SELLARDS ET GASTIABURU, 1915.

A. HISTORIQUE. — En 1901, au Pérou, Barton trouve dans le sang et les organes d'un malade mort de la fièvre de Oroya (ou fièvre grave de Carrion) un microbe semblable au Colibacille, qui produit chez l'animal une septicémie fatale et une éruption semblable à la Verruga péruvienne. Un germe analogue est retrouvé par Biffi (1903), par Gastiaborù (1903). En 1905, puis en 1909, Barton décrit dans la fièvre de Oroya, des éléments bacilliformes érythrocytaires et pense qu'il s'agit d'un Protozoaire.

Strong, Tyzzer, Brues, Sellards et Gastiaborù, en 1915, font une étude approfondie et fort documentée (1) de toute la question de la fièvre de Oroya et de la Verruga. Ils acquièrent la conviction que les inclusions des globules rouges sont l'agent de la maladie de Carrion et créent pour elles le nom de *Bartonella bacilliformis*, en l'honneur de Barton.

B. Voici la définition de cette espèce-type du genre *Bartonella* :

« Organismes arrondis ou en forme de bâtonnet, disposés parfois en chaînes de plusieurs éléments en voie de division ; reproduction par division binaire transverse ; cytoplasme et substance chromatinienne souvent difficiles à différencier ; doués d'une motilité indépendante ; vivant comme des parasites dans les globules rouges du sang. » (p. 32).

C. MORPHOLOGIE (D'après les auteurs précités). — Les dimensions des formes sont rondes de $0\mu 5$ à 1μ , celles des bâtonnets de 1 à $2\mu \times 0\mu 2-0\mu 5$.

(1) Nous renvoyons à ce travail pour l'historique détaillé, antérieur à 1913.

On voit également des inclusions ovalaires et piriformes. Quelquefois il y a un grain plus large à une extrémité ou aux deux. A l'état frais, les organismes se déplacent lentement dans le globule rouge, dans le sens de leur grand axe. On voit souvent des formes en V ou en Y, des chaînes de longueur variable, des amas où les Bartonelles sont parallèles l'une à l'autre quand elles sont nombreuses. Elles se colorent en bleu rougeâtre par les méthodes dérivées du Romanowsky. Les granules polaires sont parfois rouges foncé ou pourpres, le reste du bâtonnet étant plus bleuâtre. On compte de un à dix parasites par globule rouge. On peut voir des éléments libres dans le plasma.

D. La culture de la Bartonelle a été réussie en 1926, après maintes tentatives infructueuses, par Noguchi et Battistini sur le milieu demi-solide de Noguchi pour les Leptospire. Une autre espèce *B. muris* a pu être cultivée, mais avec plus de difficulté.

E. Noguchi (1926) a pu reproduire la maladie en inoculant des Singes avec ses cultures. L'organisme se retrouve dans le sang du Singe, d'où il peut être cultivé et transmis en série à d'autres Singes. Les Bartonelles des Rongeurs et du Chien sont également transmissibles en série à des animaux de même espèce ou d'espèces voisines.

F. La transmission naturelle par des Arthropodes rendue probable par les recherches de Townsend sur le *Phlebotomus verrucarum* (1913) a été établie par celles de Noguchi, Shannon, Tilden et Tyler (1929) sur le même insecte et sur l'espèce voisine *P. noguchii*.

Noguchi (1926) a pu en outre, transmettre expérimentalement la Bartonelle par la tique *Dermacentor andersoni*. Nous verrons que *B. muris* peut également être transmise par un insecte *Haematopinus spinulosus*.

G. Strong et ses collaborateurs ont décrit un cycle évolutif de *B. bacilliformis*, des formes particulières, peut-être sexuées, se voyant dans les cellules endothéliales de la rate et des ganglions lymphatiques. Pour les auteurs qui acceptent l'unité de la Verruga péruvienne et de la fièvre de Oroya, les inclusions des angioblastes de la Verruga constitueraient une phase d'un cycle évolutif. [Mayer, Rocha-Lima, et Werner (1913) ; Noguchi (1927) ; da Cunha et Muniz (1929) ; Kikuth (1932)].

Notons que, Strong et ses collaborateurs, Faria et Cruz, Lauda (1930) ne tiennent pas pour prouvée la nature parasitaire ou, tout au moins, bartonnellienne, de ces inclusions angioblastiques.

Enfin, *B. muris* semble présenter, pour certains auteurs, un cycle évolutif (Eliot et Ford, 1932) ; (voir p. 39).

H. On peut donc résumer ainsi les principaux caractères biologiques du genre *Bartonella* : parasite obligé du globule rouge (au moins dans une phase de son existence) ; culture seulement sur des milieux spéciaux ; probabilité d'un cycle évolutif ; transmission par des Arthropodes.

I. *Taxonomie*. La parenté des Bartonelles est encore indécise et discutée. Strong, Tyzzer, Brues, Sellards et Gastiaturù (1915) les rangèrent provisoirement parmi les Protozoaires.

Schwarz (1929), situe les Bartonelles près des Piroplasmes, à cause de la ressemblance entre les affections causées par les deux groupes. Pour Mayer (1931), les Bartonelles ressemblent surtout aux Rickettsies ; pour Noé et Paez (1930), aux Chlamydozaires ; pour Lwoff et Vaucel (1931), Kikuth (1932), Schwetz (1933) aux Anaplasmes ; pour Noguchi, Eichholz, (1929), aux Bactéries. Ford et Eliot, (1928), pensent qu'il peut s'agir soit d'une Bactérie, soit d'un stade évolutif d'un Protozoaire. Rocha-Lima (1930) remarque que des formes facilement cultivables se trouvent souvent associées aux Bartonelles, dont elles partagent les caractères morphologiques, mais dont elles se distinguent par une pathogénicité différente. Tels sont *Bacterium peruvianum* Noguchi et *Bact. murium* Nog., associés respectivement à *Bartonella bacilliformis* et à *Bartonella muris*. Des bactéries homologues par rapport aux Rickettsies sont représentées par *Bacillus rickettsiformis* et d'autres.

Lauda (1930), après avoir exposé les points de ressemblance et de dissemblance entre les Bartonelles, d'une part, et, d'autre part, les Rickettsies, les Piroplasmes, les Strongyloplasmes-Chlamydozaires, les Bactéries, conclue que les Bartonelles constituent avec *Grahamella* un groupe à part.

E. Brumpt (1927) range les Bartonelles parmi les *parasites intracellulaires ou libres à affinités incertaines*. « Nous placerons ici divers parasites dont la position systématique n'a pas encore pu être déterminée d'une façon précise. Ces germes appartiennent aux genres suivants : *Grahamella*, *Bartonella*, *Rickettsia*, *Elleipsisoma*, *Globidiellum*, *Immanoplasma*, *Pirhemocytion* et peut-être *Toxoplasma*. » (p. 364.)

J. *Classification*. Nous diviserons les nombreuses espèces de Bartonelles qui ont été décrites jusqu'ici en trois groupes. Le premier ne comporte qu'une espèce *B. bacilliformis*, qui se distingue nettement des espèces du deuxième groupe par plusieurs caractères biologiques.

1^o Elle provoque, à côté de l'anémie hémolytique progressive (fièvre de Oroya), tout au moins d'après certains auteurs, un granulome spécifique télangiectasique, la Verruga péruvienne, caractérisé par la prolifération d'angioblastes qui sont bourrés d'inclusions cytoplasmiques. Celles-ci se colorent en rouge par les méthodes dérivées du Romanowsky.

2^o *B. Bacilliformis* n'est sûrement pathogène que pour l'Homme et le

Singe, peut-être pour le Chien, l'Ane. Elle n'est jamais pathogène pour les Rongeurs (Cobaye, Lapin, Rat, Hamster). (Noguchi, 1926 ; Galliard et Robles, 1928 ; Noguchi, Muller, Tilden et Tyler, 1929 ; Kikuth, 1931.)

3° La splénectomie ne joue aucun rôle dans l'infection (Mayer et Kikuth, 1927 ; Noguchi, 1928 ; Kikuth, 1932).

4° La chimiothérapie n'a aucune influence sur l'infection. (Arce, 1910 ; Werner, 1914 ; Mayer et Kikuth, 1927 ; Noguchi, 1928 ; Da Cunha, 1929.)

5° Transmission par des Phlébotomes.

Le deuxième groupe comporte de nombreuses espèces dont les caractéristiques biologiques les opposent au groupe I.

1° Ces parasites ne provoquent que le syndrome anémique, jamais le granulome angioblastique.

2° Ils sont hébergés par plusieurs Mammifères, principalement des Rongeurs.

3° La splénectomie joue un rôle primordial dans l'activation de l'infection.

4° La chimiothérapie arsenicale accomplit non seulement une guérison clinique, mais également une véritable stérilisation.

5° Transmission par le Pou du Rat et peut-être par des Puces et des Acariens.

Le troisième groupe est un groupe d'attente, comportant des espèces dont la nature bartonellienne, la pathogénicité et, surtout, la sensibilité à la splénectomie et à la chimiothérapie sont insuffisamment connues.

K. Énumération des espèces de Bartonella.

Groupe I. — *B. bacilliformis*, Strong, Tyzzer, Brues, Sellards et Gastiaurù, 1915.

Groupe II. — Chez des animaux splénectomisés.

1. *B. muris* Mayer 1921 ou *muris ratti* chez le Rat blanc.
2. *B.* chez l'Écureuil, *Sciurus vulgaris*. Décrite par Nauck, 1927.
3. *B.* chez la Souris blanche. Décrite par Noguchi, 1928. *B. muris musculi* Schilling, 1929.
4. *B.* chez le Hamster chinois (*Cricetulus griseus*). Noguchi, 1928.
5. *B. opossum*. Regendanz et Kikuth, 1928. Chez la Sarigue (*Didelphys didelphys*) et chez le Rat marsupial (*Metachirus opossum*).
6. Chez le Hamster nain (*Cricetulus griseus fumatus*). Lien-Teh et Jettmar, 1929-30.
7. *B.* Chez *Apodemus agrarius*. Lien-Teh et Jettmar, 1929-30.
8. *B.* Chez *Phodopus praedilectus*. Lien-Teh et Jettmar, 1929-30.
9. *B.* Chez *Meriones shawi*. Parrot, Donatien et Lestoquard, 1930 (1).

(1) Dans le seul travail où nous avons pu trouver mention de ce parasite, les auteurs n'en donnent aucune description.

10. *B.* chez la Souris naine (*Mus minutus*). D'après Reitani, 1930.
11. *B.* chez le Cobaye. Klein, Lopatizki et Solitermann, 1930. Voir aussi groupe III.
12. *B. muris* chez *Mus decumanus*. Bonnin et Jonchères, 1929 ; Reitani, 1929. Chez le Rat noir (*Mus rattus*). Schwetz et Cabu, 1930 ; Reitani, 1930 ; Vassiliadis, 1930. Chez le Mulot (*Mus sylvaticus*). Vassiliadis, 1930. Chez le Rat sauvage (*Mus rattus griseiventer*). Timmerman, 1930. Chez *Rattus rattus frugivorus*. Schwetz, 1933.
13. *B. glis glis* Kikuth, 1931, chez le Loir (*Glis glis*). Voir aussi groupe III.
14. *B.* chez le Campagnol (*Arvicola arvalis*). Kikuth, 1931. Voir aussi groupe III.
15. *B.* chez la Gerboise. Kikuth, 1931. Voir aussi groupe III.
16. *B.* chez *Lophuromys ansorgei* et *L. laticeps*, chez la Souris striée (*Arvicanthus striatus*), chez *Oenomys bacchante editus*, chez *Praeomys jacksoni*. Schwetz, 1933.
17. *B. canis*. Kikuth, 1929.
18. *B. bovis*. Donatien et Lestoquard, 1934.

Groupe III. — a) Chez des Mammifères non splénectomisés.

1. *B. rocha-limai*. Faria et Pinto, 1926 ; chez *Hemiderma brevicauda*.
2. *B.* du Campagnol (*Arvicola arvalis*). Zuelzer, 1927.
3. *B.* chez le Macaque (*Pseudocebus apella*). Pessoa et Prado, 1927.
4. *B.* chez la Gerboise, Shousha et Aly, 1928.
5. *B.* chez le Fourmilier (*Manes pentadactyli*). Mello, Fernandes, Correia et Lobo, 1928. *B. melloi*, Yakimoff et Rastegaieff, 1931. (Ces derniers auteurs désignent par *B. melloi* le parasite décrit par Mello etc.).
6. *B.* chez le Cobaye. Inclusions des érythrocytes observées par Mayer et Zeiss en 1920 ; non étiquetés. (Voir, p. 61.) Inclusions ayant « une ressemblance suggestive avec Bartonella ». Campanacci, 1929.

B. ukrainica Rybinsky, 1929.

7. *B.* chez *Rattus rufescens* Andruzzi, 1929.
8. *B.* (1) chez *Myoxus glis*. Franchini d'après Reitani.
9. *B. sergenti* chez les bovins. Adler et Ellenbogen, 1934.

b) Bartonelles des poïkilothermes.

1. *B.* chez le Lézard. Townsend, 1914.
2. *B. ranarum*. da Cunha et Muniz, 1926, chez *Leptodactylus ocellatus*.
3. *B.* chez la Tanche (*Tinca tinca*). Franchini d'après Reitani. (1).
4. *B. nicollei*. Yakimoff, 1931 chez le Brochet, *Esox lucius*.
5. *B.* chez *Platydictylus mauritanicus*. Mirone, 1932.

Dans le travail actuel, nous nous occuperons des Bartonelles du groupe II.

(1) Dans le travail en question, Reitani ne fait que mentionner cette Bartonelle. Nous n'avons pas pu trouver ailleurs une description quelconque de Franchini.

CHAPITRE II

BARTONELLA MURIS. M. MAYER, 1921.

A. Historique

En 1920, Mayer et Zeiss observent chez des Rats et des Cobayes infectés expérimentalement avec *Trypanosoma rhodesiense* et traités par le Bayer-205, une forte anémie débutant le deuxième ou le troisième jour de la guérison. Les globules rouges présentent des enclaves en bâtonnet ou en diplocoque, colorées en rouge-violet par le Giemsa, souvent en grand nombre dans un globule. Ces auteurs sont frappés par la ressemblance des inclusions avec la *Bartonella bacilliformis* de la maladie de Carrion et de l'anémie avec celle de la fièvre de Oroya. Ils émettent deux hypothèses de travail :

1^o Une infection mixte latente par un parasite associé au Trypanosome et mis en évidence par une crise de multiplication, comme cela se voit pour les Piroplasmes.

2^o Une altération secondaire des globules rouges — une hypothèse qui pourrait mettre en doute, d'après ces auteurs, la nature parasitaire de la Bartonelle de la maladie de Carrion,

Les auteurs remarquent en outre, que l'action isolée du Bayer-205 ou celle des Trypanosomes en voie de désintégration sont chacune à elles seules insuffisantes pour provoquer l'apparition de l'anémie et des enclaves bartonelliformes.

En 1921, Mayer propose le nom de *Bartonella muris* pour les corpuscules de Mayer et Zeiss, toujours sous la réserve qu'il peut s'agir de produits de dégénération érythrocytaire. Il ajoute à la description le fait que les inclusions, en particulier les bâtonnets, sont souvent encore plus fines que les « véritables Bartonelles » et constate l'existence au début de l'infection de fins points, disques et haltères au centre des globules rouges. Il remarque, avec Sikora, la ressemblance entre les formes en haltère et les *Rickettsia* du typhus chez le Pou.

Mayer retrouve des formations semblables chez une Souris traitée par le Bayer-205. Des tentatives d'inoculation échouent. Le micro-organisme n'est pas retrouvé dans les organes. Enfin, Mayer se propose de chercher des inclusions analogues dans l'anémie pernicieuse de l'homme.

La question en serait certainement restée là, si plusieurs auteurs, étudiant le rôle de la rate dans le métabolisme du fer, n'avaient pas remarqué l'influence particulièrement néfaste de la *splénectomie* chez le Rat.

M. B. Schmidt (1914) observe chez le Rat splénectomisé la formation de « nodules spléniques » dans le foie, siège d'une *siedrose* marquée. Streuli (1918), Lepehne (1918), Danoff (1919) observent chez le Rat splénectomisé de l'hémoglobinurie, une *sidérose* des organes quelques jours après splénectomie et une mortalité variable vers le dixième jour. Lepehne trouve le même phénomène chez la Souris, non pas chez le Cobayé ou chez les Oiseaux.

Domagk (1924), chez le Rat splénectomisé retrouve les mêmes faits. Il observe, en outre, une *anémie très grave* qu'il explique par la prolifération compensatrice des cellules de Kupffer du foie et par l'*érythrophagocytose* par ces cellules *in situ* et par des éléments mobilisés dans le sang circulant. A la suite de la splénectomie un certain nombre de globules rouges « usés » qui seraient habituellement détruits par la rate, restent en circulation et, par conséquent, ne sont pas remplacés par la moelle osseuse. A un moment donné, quelques jours après l'ablation de la rate, les cellules de Kupffer ont proliféré suffisamment pour phagocyter les hématies usées. La moelle osseuse, ainsi suscitée tardivement, ne réussit pas de suite à les remplacer, d'où l'anémie, mais son activité régénératrice se traduit par l'irruption dans le sang d'érythrocytes jeunes. Chez d'autres animaux que le Rat, ce phénomène ne se produirait pas à cause du plus grand développement extra-splénique de tissu réticulo-endothélial qui est suffisant pour assumer de suite la fonction hémolytique de la rate. Domagk remarque que le rapport du poids de la rate à celui du corps est plus grand chez le Rat que chez la Souris. Or, chez ce dernier animal, il ne retrouve jamais l'*érythrophagocytose* dans le sang circulant.

Notons que d'autres travailleurs, Asher et Takahashi (1924) d'après Schwarz (1929), Paschkis n'avaient pas observé une différence notable entre le comportement du Rat et celui d'autres animaux, après splénectomie.

L'hypothèse ingédieuse de Domagk est restée sans confirmation. Elle cadre mal, d'ailleurs, avec l'inconstance de l'anémie post-splénectomique chez le Rat.

C'est à Lauda (1925) que revient le mérite d'avoir le premier trouvé la clé du mystère. Ayant remarqué que sur 93 Rats splénectomisés, 18 restèrent sains, il eut l'idée d'inoculer du sang et une suspension de foie des Rats malades à quelques-uns de ceux qui étaient restés sains depuis plus de trente jours. Il put ainsi reproduire l'anémie chez tous les animaux inoculés, alors que les contrôles restèrent toujours sains. Lauda conclut alors que l'anémie était causée par un agent infectieux, activé par la splénectomie, qui ne produit la maladie que chez les individus infectés. Lauda propose le nom d'*anémie infectieuse du rat* et il fait une étude approfondie de cette anémie. Toutes ses recherches du germe en cause restèrent vaines. Il songea un ins-

tant à un virus filtrant mais ne réussit pas à produire la maladie avec du sang filtré.

L'année suivante, en 1926, Mayer, Borchardt et Kikuth, répétant les expériences de Lauda, trouvent dans les globules rouges des Rats anémiques les mêmes inclusions que celles qui ont été observées par Mayer et Zeiss en 1920. Ils proposent le nom de *Bartonella muris*, cette fois sans aucune réserve quant à leur nature parasitaire.

L'année suivante, les mêmes auteurs observent l'action radicale de la thérapie arsenicale. Enfin Mayer (1928), d'une part, Cannon et Mc Clelland (1928) d'autre part, démontrent le rôle du Pou du Rat (*Haematopinus spī-nulosus*) dans la transmission de l'anémie infectieuse.

Ainsi ont été établis tous les caractères essentiels du groupe II de Bartonelles : La pathogénicité pour les Rongeurs, la production d'une anémie sans éruption cutanée, l'influence primordiale de la splénectomie, l'efficacité de la chimiothérapie.

B. L'anémie infectieuse du Rat.

Nous décrirons d'abord la forme typique chez le Rat blanc adulte splénectomisé, sans infection associée.

L'évolution de l'anémie infectieuse peut être divisée en quatre périodes : 1^{re}. *Incubation* ; 2^e *Période d'anémie* ; 3^e *Rechute* ; 4^e *Formes atypiques*.

I. *L'incubation* peut être comptée de la splénectomie jusqu'à l'apparition des premiers symptômes cliniques ou hématologiques, ou jusqu'à l'apparition des Bartonelles dans le sang. Les auteurs ne précisent malheureusement pas toujours dans quel sens ils emploient le terme d'incubation. Ici nous comprendrons par l'incubation la période entre l'opération et les premiers symptômes.

Tous les auteurs observent que les suites immédiates de la splénectomie sont bénignes.

La longueur de l'incubation varie suivant les auteurs. Les chiffres ne sont d'ailleurs pas toujours comparables, car les uns se basent sur des signes cliniques, les autres uniquement sur l'hématologie. Il s'en suit que, pour établir une moyenne il faut donner plus de poids aux chiffres les plus bas, tout au moins pour les auteurs qui ne précisent pas leur critère.

Enfin, il se peut que la longueur de l'incubation varie avec des facteurs divers : souche de Rat et de Bartonelle, intensité de l'affection, climat, etc.

Voici les chiffres des différents auteurs :

1 à 2 jours	Mayer, Borchardt et Kikuth (1927).
2 jours	Jaffé et Willis (1928).
2 à 3 jours	Judenic (1931).
1 à 10 jours, en général, 3 à 5....	Lauda (1930).
4 à 5 jours	Koh (1932).
5 jours	Cannon, Taliaferro et Dragstedt (1928) Ford et Elliot (1928).
8 à 13 jours	Cannon et Mc Clelland (1929).
9 jours (1 cas)	Judenic (1931).

Neumann trouve une légère *augmentation* des globules rouges pendant l'incubation (10 %).

II. *Période d'anémie*. L'animal perd son appétit, devient inactif, même immobile, il maigrit rapidement. Il peut perdre un quard du poids du corps en quelques jours (Lauda, 1930). Dès le début, on constate un *pâlisement* progressif et rapide. Les globes oculaires — rouges chez le Rat albinos — deviennent presque incolores, les oreilles deviennent transparentes, les muqueuses pâles. La température est légèrement élevée (Mayer, Borchardt et Kikuth, 1927).

On voit souvent une conjonctivite discrète, souvent purpurique, avec sécrétion de mucosités qui collent les paupières.

Vers le deuxième jour de maladie apparaît une dyspnée croissante avec tachypnée pouvant atteindre 150 respirations par minute (normalement 50 à 60).

Hématologie. — Le sang devient rapidement pâle, aqueux, d'aspect dilué, de viscosité diminuée, rendant l'exécution des frottis difficile. D'après Lauda (1930) cet état correspond non seulement à une oligocytémie, mais à une véritable dilution du sang. Dans quelques cas, au contraire, la viscosité est augmentée, le sang est collant et se coagule instantanément, rendant tout examen impossible (Schwarz, 1929).

Parfois, surtout à la période terminale, le sang apparaît laqué, hémolysé [Lauda, (1930) ; Mayer, Borchardt et Kikuth (1927) ; Schwarz (1929) ; Mc Cluskie et Niven (1934)].

En général, la première altération microscopique du sang, coïncidant avec ou même précédant les premiers symptômes cliniques, c'est une *leucocytose* marquée, signalée par tous les auteurs. Le chiffre des globules blancs est variable, il atteint 40.000 (Bayon, 1928), 50.000, jusqu'à 70.000 (Cannon, Taliaferro et Dragstedt, 1928), de 35.000 à 70.000 (Ford et Eliot, 1928) (10 à 15.000 normalement).

La *formule blanche* est dominée par une forte *neutrophilie*, absolue et relative : 21.000 sur 40.000 leucocytes (Bayon, 1928) ; jusqu'à 50.000 (Lauda, 1930) (normalement : 16 % Klieneberger et Carl, 1927) ; une *monocytose relative et absolue* moins marquée que la neutrophilie : une *éosinophilie* inconstante, mais durable pouvant atteindre 6 à 8 % (Schwarz, 1929) ; une *hypolymphocytose* inconstante (Schwarz).

La plupart des auteurs trouvent une déviation vers la *gauche* de la formule d'Arneth. Lauda (1930), n'a jamais observé de granulocytes pathologiques. Par contre, Sorina (1929), rapporte une hypersegmentation des noyaux des neutrophiles avec des formes particulières en rosette. Le même auteur trouve dans le cytoplasme des granulations pathologiques, colorées en bleu par le bleu de méthylène-fuchsine, granulations qui seraient en rapport avec une intoxication.

Les *monocytes* montrent souvent des signes de dégénération (Lauda). Les noyaux sont souvent très altérés, le cytoplasme vacuolisé (Schwarz).

L'*érythrophagocytose* dans le sang circulant — un phénomène fréquent dans les anémies des rongeurs, mais exceptionnel chez l'homme — a été notée par Domagk (1924) et, depuis, par la plupart des auteurs.

Les *érythrophages* sont de grandes cellules mononucléées dont l'origine est mal connue. Pour Domagk, il s'agit de cellules « endothéliales » (cellules de Kupffer) mobilisées ; pour Cannon, Taliaferro et Dragstedt (1928) des monocytes, pour Battistini et Weiss (1926) des histiocytes du sang. L'*érythrophagie* peut se voir dès le début (Canon, Taliaferro et Dragstedt) et pendant toute la période anémique. Lauda (1930) la trouve dans 50 % des cas, Schwarz (1929) ; seulement dans 10 %. Jusqu'à 3 % des leucocytes peuvent être des érythrophages (Lauda). Chaque érythrophage peut englober cinq hématies (Cannon; Taliaferro et Dragstedt, 1928) et jusqu'à douze (Ford et Eliot, 1928).

Enfin, lors de la régénération débutante, Schwarz signale un *grand polymorphisme des cellules blanches*. On peut voir plusieurs espèces cellulaires qui n'entrent pas dans les schémas habituels, et notamment de grandes cellules avec des expansions cytoplasmiques allongées. Ces éléments ne seraient ni de jeunes lymphocytes ni des monocytes, mais des cellules endothéliales.

Le chiffre des *globules rouges* tombe rapidement en 1 à 2 jours à 2.500.000 (Jaffé et Willis, 1928), à 2 ou 3.000.000 (Ford et Eliot, 1928), 1-2.000.000 (Lauda, 1930), 1.500.000 (Bayon, 1928). Le pronostic est fatal si le chiffre tombe au-dessous de 1.000.000 (Mayer, Borchardt et Kikuth, 1927) ; au-dessous de 2.000.000 (Mc Cluskie et Niven, 1934). Au-dessus de ce chiffre, la guérison est encore possible (1).

Enfin, Lauda (1930) note dans de rares cas une *polyglobulie*, vraisemblablement en rapport avec une concentration du sang par perte de liquide.

(1) Lauda a noté que des prises de sang successives souvent répétées peuvent donner des chiffres érythrocytaires légèrement décroissants, même chez l'animal normal. Or, il ne s'agit certainement pas de l'effet de la minime spoliation représentée par une goutte de sang. Schwarz explique ce phénomène par l'irritation et l'œdème locaux occasionnés par des piqûres répétées au même niveau. Il pratique de temps à autre une prise à la face interne du pied, pour contrôler les piqûres de la queue. De toute manière l'« anémie » artificielle est très légère (quelques centaines de mille tout au plus) et ne prête à confusion qu'avec les anémies les plus discrètes.

Le *taux d'hémoglobine* tombe parallèlement au chiffre des hématies, atteignant rapidement 35 % (Jaffé et Willis, 1928) ; 20 à 30 % (Ford et Eliot, 1928) ; 15 à 20 % (Bayon, 1928). La *valeur globulaire* est toujours égale ou supérieure à 1 (anémie iso- ou hyperchrome), comme dans l'anémie pernicieuse cryptogénétique de l'homme. (Lauda, 1930).

Bientôt paraissent toutes les anomalies globulaires qui accompagnent habituellement une anémie avec régénération intense : anisocytose avec micro, et mégaloctes (Lauda, 1925, 1930) ou avec prédominance de mégaloctes (Schwarz, 1930), poikilocytose et polychromasie intenses, hématies nucléées avec prédominance de normoblastes.

Une forte poussée de normoblastes fait suite à la destruction globulaire et met en train la guérison (Ford et Eliot, 1928 ; Jaffé et Willis, 1928). Mayer, Borchardt et Kikuth (1927) notent des anneaux de Cabot, des corps en croissant.

Les corps de Jolly ne sont pas augmentés (Schwarz) et sont même moins fréquents que chez le Rat non splénectomisé (Kikuth, 1932).

Les *réticulocytes* (hématies granulo-réticulo-filamenteuses ou à coloration vitale) sont fortement augmentés. (Lauda, 1925 ; Sorina, 1929 ; Jonchères, 1929). D'après Perla et Rivero (1933) les *réticulocytes* (colorés par le bleu de crésyle) augmentent dès le quatrième ou cinquième jour après splénectomie et atteignent 23 %, 40 % des hématies pendant la phase aiguë et jusqu'à 70 % dans les rechutes.

Dans les cas mortels, le chiffre reste élevé, jusqu'à peu avant la mort, puis *tombe brusquement* pour ne plus remonter. Dans les cas qui guériront, les *réticulocytes diminuent progressivement* à partir du dixième jour après la splénectomie, pendant que l'hémoglobine et les globules rouges augmentent. Une élévation des *réticulocytes précède* chaque poussée de régénération. Vers le 22^e jour les *réticulocytes tombent* au-dessous de 10 % chez la plupart des animaux. Le chiffre normal chez le Rat blanc adulte est de 1,7 à 4,8 % (Perla et Rivero, 1933).

Mc Cluskie et Niven, (1934) avec les colorations supra-vitales au vert Janus et au rouge neutre, trouvent également une augmentation notable des hématies à inclusions basophiles, comme dans l'anémie toxique (phenylhydrazine).

La *résistance globulaire* reste dans les limites normales (Lauda, 1930). Schwarz, (1929) la trouve fortement diminuée. Hoffenreich (1932) la trouve également diminuée au début, mais la « nouvelle génération » d'hématies est plus résistante. Noé et Paez (1930) trouvent les globules parasités très résistants contre l'hypertonie du plasma en voie de dessiccation.

Sorina (1929) trouve des corps méthémoglobiniques de Heinz, V. Schilling dans un cas le corps interne méthémoglobinique de Ehrlich. V. Schilling (1929) pense que ce phénomène est pathognomonique d'une intoxication méthémoglobinisante.

Les *plaquettes sanguines* sont augmentées fortement [Lauda, (1930),

Mayer, Borchardt et Kikuth (1927), Noguchi (1928), Mc Cluskie et Niven, (1934)]. Rachemilewicz trouve une forte augmentation au début, suivie de grandes variations. Ford et Eliot (1930) pensent que l'augmentation des plaquettes est la conséquence directe de la splénectomie et n'a pas de rapport avec la bartonellose (voir p. 52).

Le *chimisme* du sang a été peu étudié. Linton (1929) trouve une hypoglycémie; Hoffenreich (1932) une hypoglycémie terminale. D'après Sandberg, Perla et Marmorston-Gottesman (1933) l'azote non protidique augmente avec la gravité de l'anémie; les glycoprotides totaux, la sérine et la globuline diminuent légèrement; l'acide urique, la concentration des chlorures du sérum sont inchangés, alors que les chlorures totaux du sang augmentent; le cholestérol, la lécithine, le phosphore lipoidique, sont abaissés.

A l'acmé de l'anémie, les graisses totales et les acides gras augmentent, la réserve alcaline baisse. Enfin, lorsque l'hémoglobine tombe au-dessous de 10 % se manifeste une hypoglycémie terminale avec épuisement du glycogène du foie, vraisemblablement en rapport avec l'inappétence et l'inanition consécutive.

Lauda trouve la diazo-réaction directe et indirecte positive dans le sérum dans les cas graves.

Enfin, l'élément capital du diagnostic, le *parasite* apparaît dans le sang à un moment qui est apprécié diversement par les auteurs. La plupart des auteurs, avec Mayer, Borchardt et Kikuth (1927), Lauda (1930), Schwarz (1929), pensent que l'apparition des Bartonelles précède de un à deux jours ou plus (3 à 5 jours: Ford et Eliot, 1928) le début de l'anémie. Mc Cluskie et Niven, (1934) précisent que le parasite apparaît avant toute anémie et leucocytose.

Par contre, Reiter (1929) trouve un début d'anémie avant l'apparition des Bartonelles. Notons que Mayer *et al.* avaient déjà signalé en 1927 la rareté des parasites au début et la facilité avec laquelle ils peuvent passer inaperçus sans une recherche très patiente.

Les Bartonelles persistent de 7 à 35 jours (Mc Cluskie et Niven, 1934) et atteignent leur maximum immédiatement avant la chute terminale de l'hémoglobine et des globules rouges (Perla et Rivero, 1933).

Leur nombre est en raison inverse des érythrocytes jeunes et nucléées (Kikuth 1932), et des réticulocytes (Perla et Rivero). D'après Rordorff (1933) l'abondance des Bartonelles est un meilleur indice de gravité que l'intensité des altérations sanguines.

Enfin, tous les auteurs ont noté, après Mayer, Borchardt et Kikuth (1927), la disparition critique, du jour au lendemain, de toutes ou de presque toutes les Bartonelles quelques heures avant la mort. Dans les cas qui guérissent, elles peuvent disparaître progressivement. (Mc Cluskie et Niven, 1934).

Nous décrirons plus loin la morphologie et l'évolution du parasite (pp. 35, 37).

Les urines contiennent souvent mais pas dans tous les cas de l'hémoglobine libre, quelquefois dès le deuxième jour de maladie. Les animaux gravement atteints urinent sous eux et leurs organes génitaux externes sont colorés en rouge (Lauda). L'hémoglobinurie est presque toujours de pronostic fatal à brève échéance. (Lauda, 1930). Mayer, Borchardt et Kikuth (1927) et, avec eux, la plupart des auteurs, expliquent l'hémoglobinurie par l'hémoglobinémie. Levi (cité par Reitani, 1930) pense que l'hémoglobine provient d'hémorragies intrarénales.

A l'hémoglobinurie peut s'associer de l'hématurie. (Lauda, 1930), Amako, (1930). Celle-ci peut se voir seule (Bayon, 1928).

Evolution. — *La durée de la période anémique* est assez variable. Dans les cas fatals, la mort survient le cinquième jour de splénectomie (Adler, 1930), du dixième au quatorzième jour (Mayer, Borchardt et Kikuth, 1927), du cinquième au huitième jour (Ford et Eliot, 1930).

D'après Schwarz, (1929), la mort survient soit entre le cinquième et le sixième jour, entre le neuvième et le onzième jour ou au début de la troisième semaine (après splénectomie ?).

Dans les cas favorables, l'anémie et les Bartonelles disparaissent progressivement ou brusquement. Le sang redevient normal en quatre semaines (Ford et Eliot, 1930), et tout rentre en ordre.

La mortalité immédiate est très variable suivant les auteurs et suivant l'élevage de Rats. Là, encore, les chiffres ne sont pas toujours comparables, car les uns donnent le pourcentage de mortalité sur les Rats splénectomisés, les autres, sur les Rats anémiques d'autres enfin sur les Rats qui présentent des Bartonelles.

La mortalité comptée sur le nombre de Rats splénectomisés n'a manifestement aucune valeur, car nous verrons que le virus est très inégalement réparti dans différentes souches de Rats.

Lauda (1925), trouve une mortalité de 70 % des Rats anémiques, Mayer *et al.* (1927) 30 à 40 % des rats à Bartonelles, Roth (1932) 80 %, Ford et Eliot 30 % dans une série (1928) à peu près les deux tiers dans une autre (1930).

III. *Rechutes.* — Des *rechutes*, observées pour la première fois par Mayer, Borchardt et Kikuth (1927), ont été retrouvées par la plupart des auteurs dans une proportion variable des cas. Mc Cluskie et Niven (1934) les trouvent chez tous les Rats qui survivent à la première attaque, à condition de les observer assez longtemps (au moins cinq mois après splénectomie). Le tableau clinique et hématologique ne se distingue pas d'un premier accès. Mais chez un individu donné il n'y a aucun rapport fixe entre les caractères du premier accès et des rechutes, ou entre deux rechutes successives. L'intervalle libre (sans Bartonelles abondantes dans le sang) entre deux accès est en moyenne de dix-sept à dix-huit jours (Schwarz, 1929) mais varie de huit

jours (V. Schilling, 1929) à plusieurs semaines (Mayer *et al.* 1927). Le nombre de rechutes varie de une à quatre (Mc Cluskie et Niven, 1934).

La *grossesse* peut être l'occasion d'une rechute (Mc Carrison et Singh, 1931). En dehors de ce fait, les facteurs des rechutes sont inconnus.

IV. *Formes Atypiques.* — A côté de la forme typique décrite, il existe plusieurs *formes atypiques*.

Lauda (1930) décrit une forme *foudroyante* qui tue en moins de vingt-quatre heures et une forme *bénigne, fruste* où tout est réduit à quelques symptômes et une anémie discrète, fugace, sans hémoglobinurie. Mayer, Borchardt et Kikuth (1927) trouvent dans la plupart de ces cas bénins les Bartonelles rares et fugaces, mais quelquefois elles peuvent être abondantes même en l'absence totale de trouble clinique ou hématologique. Bayon (1928), décrit une forme *bénigne mais prolongée*, avec anémie discrète et stationnaire.

Chez le *Rat blanc adulte non-splénectomisé*, depuis Mayer *et al.* (1927), plusieurs auteurs ont trouvé des Bartonelles dans le sang de quelques animaux [jusqu'à 10 % des Rats examinés : Roth (1932) ; Fujisawa et Nusugi] mais toujours en petit nombre et sans provoquer aucun trouble clinique ou hématologique.

Nous parlerons plus tard de la Bartonellose chez le Rat non splénectomisé soumis à des infections associés, intoxications, etc. (Voir pp. 51, 52).

Chez le *Rat jeune splénectomisé*, l'infection est semblable à celle de l'adulte. (Meyer, 1929 ; Kikuth, 1932).

Chez le *Rat jeune non splénectomisé*, Jaffé et Willis (1928) trouvent des Bartonelles abondantes de la quatrième à la cinquième semaine. Ce fait est confirmé par Meyer ; Vassiliadis (1930) ; Bergelet Flaum (1931) ; Schin (1930). Kikuth (1932) les trouvent rares du quinzième au dix-huitième jour. Seuls Mc Carrison et Singh (1931) ont vu des Bartonelles dès la douzième heure après la naissance. D'après tous ces auteurs, la Bartonellose fugace des jeunes Rats normaux ne s'accompagne d'aucun symptôme ou d'une anémie très discrète.

C. Epidémiologie.

Distribution géographique. — La Bartonellose du Rat blanc est distribuée d'une manière capricieuse dans toutes les parties du monde. A Hambourg, Mayer *et al.* (1927) trouvent 100 % des Rats infectés. L'infection a été constatée à Pavia (Barbieri, 1931), à Florence (Levi, d'après Reitani, 1930), à Milan (Cossali, 1932), à Turin (Reitani, 1930), à Vienne (Lauda, 1925), à Bâle, rarement (Schmidt, 1931), à Berlin (Meyer, 1929), à Francfort (Haendel et Haagen, 1928), à Monaco (Plaut, 1928), en Hollande (Vedder, 1928, Dinger, 1929), au Danemark (Alsted, 1933), en Angleterre, à Cambridge

(Bayon, 1928) à Glasgow (Mc Cluskie et Niven, 1934), à Léninegrad ; à Saratow, 100 % (Kolpakow, 1930), à Smolensk, 100 % (Judenic, 1931), en Roumanie, 100 % (Vasiliu, 1929) ; à New-York, 100 % (Noguchi, 1928), à Chicago, 100 % (Cannon, Taliaferro et Dragstedt, 1928), dans la même ville, 100 % d'une première souche et seulement 1 sur 7 d'une seconde (Jaffé et Willis, 1928), à Baltimore, 100 % (Ford et Eliot, 1928) ; à Lima, 100 % (Battistini et Weiss, 1926), au Chili (Noé et Paez, 1930), à Rio-de-Janeiro (Faria et Cruz, 1927) ; à Jérusalem, 96 % (Adler, 1930), au Caire, 50 % (Shousha et Aly, 1928), aux Indes Britanniques, (Mc Carrison et Singh), à Pékin (Nauck, 1927), à Keija, Corée 50 % (Schin, 1930) et 100 % (Koh, 1932), au Japon (Amako, 1930, Nagayo), aux Indes Néerlandaises (Kirschner et Timmerman, 1930).

Des souches de Rats blancs complètement indemnes de Bartonelles, même après splénectomie ont été également trouvées un peu partout : à Catane, en Sicile (Sorge, 1926), à Turin (Fiorio, 1929, Marin et Passini, 1927), à Naples (Rordorff, 1933), à Alexandrie, dans le Piémont (Reitani, 1929), à Louvain (Vassiliadis, 1930), au Wistar Institute à Philadelphie (Ford et Eliot, 1928, Cannon et Mc Clelland, 1929), à Littlestown, Pennsylvanie (Ford et Eliot, 1928), à Stanleyville, Congo Belge (Schwetz, 1933). Enfin, Mayer (1928) a pu produire artificiellement une souche indemne par l'épouillage combiné au traitement arsenical.

Le *climat* semble jouer un rôle secondaire. Pourtant, Marmorston-Gottesman et Perla (1931) ont noté une plus grande mortalité en été qu'en hiver.

L'*âge* semble jouer un rôle considérable (voir p. 23).

Meyer (1929) trouve le rapport suivant chez les animaux splénectomisés.

Rats adultes	incubation 4 jours,	mordibité 100 %,	mortalité 54 %.
Jeunes (3-4) semaines	— 8 —	— 100 %,	— 90 %.
— 2 semaines ..	— 7 —	— 34 %,	— 36 %.
— 1 semaine		0 %,	

L'auteur conclue que l'enzootie atteint son maximum vers trois ou quatre semaines et qu'une certaine immunité s'établit par la suite. Lauda (1930) fait remarquer que les variations de la mortalité peuvent être en rapport avec les changements d'alimentation.

Le *sexe* joue un certain rôle. La bartonellose est plus grave chez le mâle que chez la femelle. (Marmorston-Gottesman et Perla, 1932).

La *contagion* a été observée par tous les auteurs qui ont eu à leur disposition des souches de Rats indemnes et des souches infectées. (Lauda, 1928 ; Haam, Lauda et Sorge, 1927 ; Ford et Eliot, 1928 ; Cannon et Mc Clelland, 1929 ; Rordorff, 1933).

Le *mode de contagion* semble actuellement bien établi : la transmission par le Pou du Rat *Haematopinus (Polyplax) spinulosus*. En 1928, Ford et

Eliot, ayant remarqué que tous leurs Rats étaient infestés de Poux et quelques-uns de Punaises, *Cimex lectularius*, émettent l'hypothèse d'une transmission par les insectes. Quelques mois après, paraissent les travaux de Mayer (1928) et de Cannon et Mc Clelland (1928).

Mayer met sur deux jeunes Rats d'un élevage indemne, 30 Poux prélevés d'un Rat en infection latente, puis splénectomise les jeunes Rats. Le même Rat en infection latente est tué et laissé toute une nuit dans une cage avec deux jeunes Rats indemnes splénectomisés, chacun dans une boîte trouée et non en contact avec le cadavre. Puis chacun des quatre jeunes Rats est isolé dans une cuve stérile. En 18 à 23 jours, tous font une Bartonellose typique, alors que des contrôles de la même portée restent sains. L'expérience est répétée et donne les mêmes résultats.

Cannon et Mc Clelland isolent six Rats indemnes Wistar dans une cage stérilisée. Sur chaque animal sont déposés douze Poux gorgés de sang de Rats infectés. En quinze jours, trois sont splénectomisés, en dix-neuf jours les trois autres. Tous font une bartonellose typique, alors que les contrôles restent sains et indemnes de Bartonelles. Enfin les contre-expériences suivantes des mêmes auteurs sont particulièrement probantes : 1° Un Rat splénectomisé (35 T), guéri d'une bartonellose typique, et épouillé est mis pendant trente jours dans une petite cage avec trois Rats Wistar. Après onze jours ceux-ci sont splénectomisés et remis avec 55 T. Pendant trente jours d'observation les Rats Wistar restent indemnes. 2° Un Rat en infection latente, 36 T, mis au contact de trois Rats Wistar, les a tous infectés. Des Poux de 36 T transmettent la maladie à un quatrième Rat Wistar. 36 T est alors dépouillé et mis avec deux Rats Wistar. Après onze jours ceux-ci sont splénectomisés et remis avec 36 T. Pendant seize jours d'observation, ils restent indemnes.

La transmission par le Pou est donc prouvée. Il reste à savoir par quel mécanisme elle se produit (piqûre, inoculation passive par écrasement et grattage, ingestion du Pou). C'est ce problème que Ford et Eliot (1929) tentent de résoudre par les expériences suivantes :

L'ingestion de Poux d'un Rat infecté ne reproduit pas l'infection, pas plus d'ailleurs que de grandes quantités de foie du Rat infecté. Le même foie en injection produit la bartonellose.

Des Poux de la même source mis sur neuf Rats splénectomisés et restés indemnes, produisent l'infection, en 15 à 23 jours.

Ces expériences permettent d'éliminer l'hypothèse d'une transmission par ingestion du Pou mais ne permettent pas de décider entre les autres mécanismes.

On pourrait également penser à la transmission par les déjections de l'insecte, comme dans la trypanosomose de Chagas. A notre connaissance, cette hypothèse n'a encore été proposée par aucun auteur.

Ford et Eliot précisent en outre plusieurs points intéressants : Quatre Poux suffisent pour produire une infection mortelle. Des Poux d'un Rat

normal de souche infectée transmettent la même maladie que des Poux d'un Rat à l'acmé de l'anémie. Des Poux d'un jeune Rat normal en infection latente donnent une bartonellose retardée, avec une incubation de vingt-cinq jours mais grave (mort en trois jours). Enfin, le Pou « inanitié » pendant six à vingt heures à 28° reste infectieux. Donc la digestion par le Pou ne détruit pas le virus (1).

La transmission par le Pou a été confirmée par Kirschner et Timmerman et par Vassiliadis (1930).

Timmerman (1930) réussit à transmettre la bartonellose par la *piqûre de la Puce Xenopsylla cheopi*, qui conserve son pouvoir infectant pendant trois jours, alors que le Pou le perd en moins de vingt-quatre heures.

La transmission naturelle par les Acariens du Rat n'a jamais pu être démontrée. Cannon et Mc Clelland (1928), répètent sans résultat avec des Acariens du Rat leurs expériences sur le Pou. Meyer (1929) inocule trente Acariens (sp ?) broyés, sans résultat. Kirschner et Timmerman (1930) réussissent la transmission en inoculant des broyats d'Acariens (sp ?).

Aucun autre mode de transmission par les Athropodes n'a pu être démontré. L'administration *per os* d'urines ou de feces (Lauda 1930 ; Mayer *et al.* 1927) de sang et d'organes infectieux (Sorge 1929 ; Ford et Eliot 1929) et d'insectes infectants (*Haematopinus spinulosus*) Ford et Eliot ; la friction de matériel infectant sur la peau épilée jusqu'à absorption complète (Sorge) sont toujours restées négatives.

L'hérédité ne semble jouer aucun rôle pour la plupart des auteurs, qui trouvent une poussée de bartonellose, assimilable à la première infection, assez tard après la naissance, dans un délai qui est à peu près égal à la période d'incubation après infection par le Pou. Mayer, Borchardt et Kikuth, (1927) splénectomisent une femelle gravis, qui fait une bartonellose typique. Les Ratons, en général prématurés, sont indemnes de parasites et ne présentent aucune altération du sang pendant les quelques jours de leur vie.

D. Inoculation expérimentale.

L'inoculation expérimentale de l'anémie infectieuse peut se faire à partir du sang total et d'une suspension de foie (Lauda, 1925), du sang défibriné et laqué (Mayer, Borchardt et Kikuth, 1927), des globules rouges débarrassés de plasma et lavés. Le plasma seul, enlevé de ces mêmes globules, ne produit qu'une anémie discrète après une incubation prolongée. Les urines hémoglobinuriques sont infectantes (Perla et Marmorston-Gottesman, 1931).

(1) Les substances suivantes ont donné des résultats satisfaisants dans l'épouillage du Rat : lysol (Mayer), flit (Alsted), teinture de semence de dauphinelle (*Delphinium*) diluée au quart avec de l'alcool à 90° (Cannon et Mc Clelland, 1929).

La plupart des auteurs emploient l'inoculation sous-cutanée intra-cardiaque ou intra-péritonéale avec le même succès. Mayer, Borchardt et Kikuth (1927) préfèrent la voie intracardiaque qui leur a donné des résultats plus constants.

Ford et Eliot (1930) trouvent qu'un dixième de mm³ suffit pour transmettre l'infection à des Rats splénectomisés et ils apprécient le nombre de Bartonelles dans cette quantité de sang à 200.000. Mais pour surmonter la résistance des Rats jeunes non splénectomisés, il faut au moins 1/20^e de centimètre cube pour des résultats constants.

Le sang est infectant dès le deuxième ou quatrième jour après la splénectomie et atteint sa virulence maxima un peu après l'acmé de l'infection (Ford et Eliot, 1928). Il reste infectant plus ou moins longtemps après la régression de l'anémie.

D'après Alsted (1933), le sang perd sa virulence entre quinze et trente semaines après la fin de l'anémie. Le sang de Rat en infection latente est aussi infectieux qu'à l'acmé de l'anémie (Ford et Eliot, 1928).

L'inoculation peut se faire dans plusieurs conditions, que nous décrirons successivement : 1^o Au Rat blanc adulte splénectomisé indemne de Bartonelles ; 2^o au Rat blanc jeune, indemne, non-splénectomisé ; 3^o au Rat indemne, adulte, non-splénectomisé ; 4^o au Rat blanc, adulte, non-splénectomisé de souche infectée ; 5^o au Rat adulte infecté, splénectomisé et guéri de l'anémie ; 6^o au Rat non blanc et à d'autres espèces que le Rat.

1^o L'inoculation à des *Rats blancs adultes splénectomisés et indemnes de Bartonelles* produit la même maladie que celle qui survient chez les Rats infectés splénectomisés. (Lauda, 1925, Mayer *et al.*, 1927, Sorge, 1926). L'incubation est de 48 heures (Mc Cluskie et Niven, 1934), trois à quatre jours (Ford et Eliot, 1928), quatre à neuf jours (Mayer *et al.*), douze à quatorze jours (Rordorff, 1923). Les Rats indemnes de certains élevages, notamment ceux de Wistar, sont particulièrement sensibles et font presque toujours une anémie rapidement mortelle (Ford et Eliot, 1928).

Un délai de neuf à onze mois (Ford et Eliot, 1930), onze mois et demi (Lauda, 1930), douze mois (Kikuth, 1932) entre la splénectomie et l'inoculation n'a aucune influence sur l'évolution de la maladie.

2^o L'inoculation aux *Rats jeunes indemnes non-splénectomisés* (Ford et Eliot, 1928) produit une anémie semblable à celle des adultes splénectomisés, mais en général moins grave. La Bartonelle apparaît en deux à trois jours. Les hématies atteignent leur chiffre le plus bas (3.000.000) vers le quatrième ou le cinquième jour, l'hémoglobine tombe à 30-40 %. Dans les cas graves, avec hémoglobinurie, la mort survient en cinq à huit jours. La seule particularité du tableau sanguin des jeunes Rats est l'absence de leucocytose et de plaquettose — phénomènes qui seraient la conséquence de la splénectomie et indépendant de la bartonellose.

Les Rats de vingt à trente grammes (3 semaines) sont les plus réceptifs. Chez ceux de 60 grammes, l'inoculation est déjà souvent négative.

Marmorston-Gottesman et Perla (1931) inoculent des Rats de trois semaines qui font une anémie grave mais guérissent. Deux mois plus tard ils sont splénectomisés et tous font une nouvelle bartonellose grave.

C. Schilling et Neuman (1929) inoculent des Rats de cinq à sept jours et obtiennent dans 27 cas sur 28 une bartonellose discrète, fugace (deux jours) avec anémie modérée après une incubation de cinq à sept jours.

3^o Cannon et Mc Clelland (1929) inoculent des *Rats indemnes, adultes, non-splénectomisés* avec une goutte de sang d'un Rat en infection latente. Après un à cinq jours, la splénectomie produit une anémie typique avec une incubation de huit à treize jours.

Rordorff (1933) splénectomise ses Rats quatorze jours après l'inoculation et obtient une anémie en trois ou cinq jours.

Meyer (1929) inocule les Rats indemnes. Après une incubation de quatre jours, sans splénectomie, ils font une bartonellose discrète durant huit à dix jours, sans anémie.

Eliot et Ford (1930, 1932) avec de grosses doses intra-péritonéales de sang fortement infecté (0 cc., 2 à 1 cc.), produisent en deux ou trois jours une bartonellose fugace et discrète (jusqu'à deux à six parasites sur quelques hématies isolées), sans anémie ou leucocytose et sans altération de l'état général. Les parasites disparaissent subitement. Mais le sang reste infectant pendant quatre, dix, treize mois. Par voie sous-cutanée et par le Pou, ces auteurs obtiennent le même résultat mais après une incubation plus longue, de quatorze à vingt jours.

4^o Chez des *Rats adultes, non-splénectomisés de souche infectée*, Meyer (1929) obtient le même résultat que chez les Rats indemnes.

Mayer, Borchardt et Kikuth (1927) ; Levi ; Adler (1930) n'obtiennent aucune bartonellose. Flaum et Lauda (1931) inoculent sous la peau de dix Rats de grosses doses de sang dilué au cinquième (de 0 cc., 25 à 5 cc.). Deux Rats qui ont reçu un demi et un cc. respectivement, font une anémie mortelle après douze à treize jours. Les huit autres restent sains et indemnes de parasites pendant dix-huit jours d'observation.

5^o Chez des *Rats adultes infectés, splénectomisés et guéris de l'anémie* « depuis des semaines ou des mois », Mayer *et al.* (1927) produisent dans dix-neuf cas sur vingt une bartonellose quelquefois mortelle, après une incubation de quatre à douze jours. Reitano (1930) inocule sans résultat de grosses doses de sang et de foie dans le péritoine, 40, 70 puis 100 jours après la guérison d'un accès de bartonellose.

Mc Cluskie et Niven (1934) inoculent un Rat splénectomisé qui a survécu de 14 mois à l'anémie. Les Bartonelles apparaissent en vingt-quatre heures et l'animal meurt deux jours plus tard avec hémoglobinurie.

Tous ces faits semblent indiquer que le Rat devient résistant pendant un certain temps après l'anémie — résistance qu'il perd par la suite. Par contre, Marmorston-Gottesman et Perla (1931) trouvent la réinfection possible pendant six semaines après splénectomie. Entre six semaines et

deux mois, les animaux deviennent résistants et dans tous les cas la résistance est complète dans le troisième mois.

6° *L'inoculation à d'autres animaux* que le Rat blanc donne des résultats assez disparates suivant l'auteur. Chez la Souris blanche, splénectomisée avant ou après l'inoculation, Mayer, Borchardt et Kikuth (1927) produisent une Bartonellose abortive durant quatre à cinq jours, sans anémie. Sorge (1927), Kirschner et Timmerman (1930), Adler (1930), Cossali (1932) obtiennent le même résultat. Mc Cluskie et Niven (1934) produisent une anémie grave, toujours mortelle, avec des lésions du foie et du rein.

Schilling (1929) obtient dans la moitié des cas une anémie mortelle, mais trouve l'hémolyse et l'hémoglobinurie exceptionnelles chez la Souris. Chez la *Souris blanche non-splénectomisée*, Schilling (1929) obtient une bartonellose discrète dans huit cas sur treize. Après splénectomie, toutes les Souris deviennent pleinement positives et quelques-unes font une anémie mortelle. Marmorston-Gottesman et Perla (1932) obtiennent en trois à six jours une bartonellose discrète chez deux Souris, une anémie grave chez une troisième. Enfin, Adler (1930), par des passages successifs chez la Souris normale observe une adaptation du virus qui, devenu pathogène pour la Souris non splénectomisée, produit une anémie grave, souvent mortelle, mais sans hémoglobinurie. Les Souris qui survivent ont une immunité solide alors que la Bartonelle du Rat, non adaptée à la Souris, ne laisse aucune immunité chez la Souris splénectomisée. Le virus adapté n'est pas pathogène pour le Rat normal. Il n'est pas plus pathogène pour la Souris splénectomisée que pour la Souris normale.

Reitani (1930), réussit l'inoculation à la *Souris sauvage*.

Chez la *Cobaye*, l'adulte splénectomisé (Noguchi 1928, Amako, 1930, Kirschner et Timmerman, 1930, Cossali, 1932) ou normal (Ford et Eliot, 1928 ; Kirschner et Timmerman 1930 ; Cossali, 1932) s'est toujours montré réfractaire. Seuls Noé et Paez (1930), ont observé chez le Cobaye splénectomisé, des « inclusions » des globules rouges tout à fait semblables à la Bartonelle. Klein, Lopatizki et Solitermann (1930), en injectant avec la Bartonelle, des Salmonelles à des Cobayes normaux, ont obtenu une bartonellose avec anémie transitoire. Reitani (1930) n'a pas pu vérifier ces données, même chez le Cobaye splénectomisé et avec de grosses doses de culture de *B. typhi*. Notons, d'autre part, que Klein et ses collaborateurs décrivent eux-mêmes une Bartonelle spontanée du Cobaye (voir p. 61) et que Schwetz (1934), met en garde contre des inclusions bartonelliformes chez cet animal.

Le Cobaye jeune splénectomisé est réfractaire d'après Battistini et Weiss (1926). Marmorston-Gottesman et Perla (1932), en inoculant à des Cobayes non splénectomisés, âgés de trois semaines, un demi cc. de culture de *B. muris* sur milieu de Noguchi, après vingt-quatre heures produisent une bartonellose avec anémie grave durant de trois à cinq jours, mais aboutissant à la guérison. Les Bartonelles sont infectieuses pour le jeune Rat et

ont pu être cultivées. Les mêmes auteurs trouvent le Cobaye adulte normal réfractaire.

Le *Lapin* adulte splénectomisé ou non est toujours réfractaire (Noguchi, 1928, Ford et Eliot, 1928, Amako, 1930, Kirschner et Timmerman, 1930, Cossali, 1932, Marmorston-Gottesman et Perla, 1932). Klein et Solitermann (1929) ont réussi l'inoculation couplée avec celle d'une *Salmonelle* au *Lapin* normal.

Ford et Eliot (1928) inoculent par voie veineuse 1/2 à 1 cc. de sang de Rat infecté à des *Lapereaux* de 3 semaines. Après une incubation de 5 à 12 jours les *Bartonelles* apparaissent dans le sang et sont suivies de leucocytose et d'une anémie, quelquefois intense, mais non mortelle, qui atteint son maximum en 3 à 7 jours. Les parasites disparaissent rapidement. Le sang des *Lapereaux* anémiques est virulent pour le Rat. Marsmorton-Gottesman et Perla (1932) obtiennent des résultats analogues en inoculant des cultures de *B. muris*. L'incubation est de 2 à 3 jours. A l'acmé de l'anémie, le cinquième jour, les parasites peuvent être cultivés à partir du sang du *Lapin*. Kikuth (1932) n'a pas pu vérifier ces résultats. Des *Lapereaux* de deux semaines, splénectomisés ou normaux sont restés indemnes malgré l'inoculation simultanée de *Trypanosoma brucei*. L'auteur conclut à une diversité de virulence des différentes souches de *Bartonelles*.

Chez le *Hamster* splénectomisé, Mayer, Borchardt et Kikuth (1927), obtiennent une infection discrète, comme chez la *Souris*.

Chez *Sphallux typhlops* Adler (1930) produit la même maladie que chez le Rat ; chez *Meriones tristrami*, une anémie bénigne.

Chez 3 *Macacus rhesus*, H. Meyer (1929) en inoculant ses cultures sur eau peptonée, constate la présence de *Bartonelles* après 3 jours. La splénectomie donne une augmentation chez l'un des *Macaques* aucun changement chez les deux autres. En 10 à 12 jours après l'inoculation, le parasite a disparu. De résultats négatifs ont été obtenus par Battistini et Weiss, (1926) ; Noguchi (1928) ; Kirschner et Timmerman, (1930).

Chez 2 Pigeons H. Meyer (1929) avec la même culture, obtient des *Bartonelles* abondantes dans un cas, rares dans l'autre. Chez le Pigeon carencé (riz poli) Reitani, (1930), n'a rien obtenu.

L'inoculation négative chez le Chien normal jeune (Reitani, 1929) ou demi-adulte (Ford et Eliot, 1928) ; chez le Chien adulte, normal ou splénectomisé (Kirschner et Timmerman, 1930) ; chez le Chat jeune (Reitani, 1930) ou adulte, splénectomisé ou normal (Cossali, 1932) ; chez des Oiseaux divers, normaux ou splénectomisés (Kirschner et Timmerman, 1930).

E. Anatomie pathologique

1° A la phase d'anémie aiguë, l'autopsie montre l'aspect habituel de l'anémie grave hémolytique : pâleur des muqueuses et des organes, teint

fréquemment subictérique ou rarement franchement ictérique du tissu sous-cutané, des séreuses et même des parenchymes (Lauda, 1930 ; Mayer *et al.*, 1927 ; Schwarz, 1929 ; Perla et Marmorston-Gottesman, 1931). Schwarz remarque que le Rat fait rarement de l'ictère. L'intestin est rempli de liquide bilieux et présente une forte congestion des vaisseaux sous-séreux (Cannon, Taliaferro et Dragstedt, 1928 ; Schwarz, 1929). Levi trouve de petites hémorragies disséminées dans les organes.

Les séreuses pleurale, péricardique, et péritonéale, contiennent souvent du liquide (Perla et Marmorston-Gottesman, 1931).

Le foie est augmenté de volume, ramolli, friable, jaune pâle et peut montrer un tacheté jaunâtre sous la capsule de Glisson. Au microscope, tous les auteurs trouvent des foyers multiples de nécrose du parenchyme, une surcharge graisseuse diffuse des cellules hépatiques, une *prolifération, tuméfaction et mobilisation* des cellules de Kupffer, qui phagocytent activement des hématies et contiennent des pigments ferriques.

D'après Perla et Marmorston-Gottesman (1931), cette réaction de l'endothélium est insulaire et coïncide avec les foyers de nécrose. Celle-ci serait secondaire à la compression par les amas de cellules de Kupffer, qui peuvent oblitérer les capillaires ; cette hypothèse trouve un appui dans les observations de deux autres auteurs. Schwarz trouve une prédominance centrolobulaire de la réaction endothéliale et Mc Cluskie et Niven trouvent la même topographie de la nécrose.

Domagk et Kikuth (1930) assimilent les îlots d'hyperplasie endothéliale aux foyers spléniques de M. B. Schmidt (1914).

Mayer, Borchardt et Kikuth (1927), signalent une infiltration leucocytaire associée à la nécrose. Perla et Marmorston-Gottesman (1931), ne trouvent aucune réaction inflammatoire, sauf, dans quelques cas, chez un animal convalescent, de petits foyers leucocytaires, sans sclérose.

Au cours des rechutes, les lésions sont plus intenses et étendues, il y a souvent des hémorragies, les cellules hépatiques sont hypertrophiées et quelquefois on voit une transformation myéloïde périportale (Mc Cluskie et Niven, 1934).

Le rein est coloré en rouge-noirâtre quand il y a eu de l'hémoglobinurie. Dans le cas contraire, il est pâle et gonflé (Perla et Marmorston-Gottesman, 1931). Mayer *et al.* (1927), Levi trouvent des hémorragies punctiformes.

Au microscope, Cannon, Taliaferro et Dragstedt (1928) signalent une infiltration de graisse neutre. Perla et Marmorston-Gottesman trouvent çà et là des zones de nécrose des *glomérules*, à point de départ endothélial et, rarement, une prolifération de l'endothélium ; au niveau des *tubes contournés*, des lésions graves et étendues en rapport avec l'hémoglobinurie : nécrose et desquamation de l'épithélium, quelquefois avec pigment jaune intra-cellulaire ; enfin, une infiltration graisseuse de l'épithélium des tubes collecteurs.

McCluskie et Niven (1934) trouvent au niveau des glomérules des « thrombi

granuleux » oblitérant les petits capillaires avec quelquefois une infiltration de polynucléaires. Les tubes contournés sont dilatés par de l'hémoglobine, leur épithélium gonflé et granuleux contient quelquefois du pigment ferrique. Dans les cas légers, le rein est intact, en dehors d'un peu d'hémoglobine dans la lumière des tubes.

Dans le *poumon*, on trouve des hémorragies punctiformes et quelquefois des foyers broncho-pneumoniques (Mayer *et al.*, 1927) ; de petits abcès avec nécrose centrale, de l'alvéolite desquamative et exsudative (Perla et Marmorston-Gottesman, 1931) ; une réaction histiocytaire particulièrement intense (Levi). Domagk (1924) décrit des embolies d'érythrophages endothéliaux, provenant des cellules de Kupffer — embolies qui dépassent quelquefois le filtre pulmonaire pour s'arrêter dans d'autres organes et qui seraient souvent la cause de la mort.

Le *myocarde* est infiltré de graisse intra-cellulaire, dont la quantité varie en raison directe de l'intensité de l'anémie ; il n'y a pas de réaction inflammatoire (Perla et Marmorston-Gottesman, 1931).

Les *capsules surrénales* sont indemnes (McCluskie et Niven, 1934) ou atteintes seulement d'une tuméfaction trouble de l'écorce (Perla et Marmorston-Gottesman, 1931).

La *rate* a été étudiée par Perla et Marmorston-Gottesman chez le Rat inoculé. Chez les sujets qui succombent rapidement à l'anémie, la rate est tuméfiée, ramollie. La pulpe apparaît pâle et présente une distension des sinus dont l'endothélium est le siège de tuméfaction et de phagocytose des hématies chargées de Bartonelles, suivies rapidement de nécrose en foyers.

Chez les Rats qui ont survécu quelques jours, l'érythrophagocytose, avec sidérose est très marquée. En outre, les follicules sont hyperplasiés et présentent une multiplication des lymphoblastes et des cellules du réticulum. On peut voir des follicules néoformés dans la pulpe.

Les *glandes hémolymphatiques* sont le siège d'un « catarrhe » de l'endothélium des sinus, avec érythrophagie et hémosidérose. (McCluskie et Niven, 1934).

Pour Perla et Marmorston-Gottesman (1931), le *thymus* présente une atrophie des lymphocytes ; des foyers de nécrose dans la médullaire, et, par endroits, à leur voisinage, une tuméfaction, prolifération et desquamation notables de l'endothélium pouvant entraîner l'oblitération des capillaires. McCluskie et Niven ne retrouvent pas ces altérations.

Les *ganglions lymphatiques* et les *plaques de Peyer* sont augmentés de volume (Mayer, Borchardt et Kikuth, 1927). Perla et Marmorston-Gottesman trouvent une prolifération de l'endothélium, qui constitue des nappes de cellules pouvant remplir les sinus.

La *moelle osseuse* est rouge, en régénération active avec érythrophagie (Cannon, Taliaferro et Dragstedt) 1927 ; Perla et Marmorston-Gottesman, 1931 ; McCluskie et Niven, 1934 ; Kolpakow et Schmidt (1929), trouvent une grande abondance d'hématoblastes.

2° L'anatomie pathologique de la *phase tardive* (3 à 5 mois après splénectomie) a été étudiée par Marmorston-Gottesman et Perla (1931), à un moment où, d'après ces auteurs, le Rat n'est plus susceptible à la réinfection. Le tableau est dominé par une hyperplasie du système réticulo-endothélial, surtout dans les organes lymphatiques.

Les *glandes hémolymphatiques* sont constamment augmentées de volume. L'endothélium et de nombreuses cellules réticulaires sont distendus par des hématies et de l'hémosidéline.

Les *ganglions lymphatiques* sont moins constamment le siège d'une hyperplasie de l'endothélium des sinus. Ceux-ci peuvent être transformés en cordons de cellules.

Particulièrement frappante est la *régénération du thymus*, qui, chez les Rats de 6 à 8 mois, a l'aspect du thymus d'un animal immature. Cette régénération se fait aux dépens du réticulum plus que des petites cellules. Quelquefois les follicules lymphoïdes sont hyperplasiés.

La *moelle osseuse*, d'un rouge intense, est le siège d'une hyperplasie de tous les éléments nobles : érythroblastes, myéloblastes, mégacaryocytes. La graisse est très peu abondante.

Dans le *foie*, les cellules de Kupffer et le parenchyme sont redevenus normaux. Il ne reste que des amas de lymphocytes dans les zones péri-portales.

Le *poumon* est le siège d'une hyperplasie et d'une métaplasie lymphoblastique du tissu réticulaire péri-bronchial avec foyers de lymphocytes et de plasmodes à 4 ou 5 noyaux.

McCluskie et Niven retrouvent l'hyperhématopoïèse de la moelle osseuse, mais n'observent pas d'hyperplasie permanente de tissu réticulaire dans les glandes hémolymphatiques ni d'amas lymphocytaire dans le poumon et le foie. Dans ce dernier organe les auteurs trouvent de petits nodules fibreux, une légère hypertrophie des cellules hépatiques, des zones de transformation myéloïde péri-portale.

3° Dans la *phase d'infection latente*, la rate surtout a été étudiée. Krumbhaar (1926) ; MacMillan (1924) ; Domagk ont remarqué, avant la découverte du parasite, que le rapport du poids de la rate à celui du corps est plus élevé chez le Rat que chez d'autres animaux.

D'après Cannon et McClelland (1929), le rapport du poids de la rate au poids du corps est en moyenne de 0,25 % chez le Rat indemne de Bartonelles et s'élève à 0,75 % chez le Rat en infection latente. Taliaferro, Cannon et Goodloe (1931) retrouvent des chiffres analogues (0,253 % et 0,652 %).

Histologiquement, Cannon et McClelland (1929), trouvent les follicules volumineux, des mitoses multiples dans les centres germinatifs, la zone marginale large. Lauda et Rezek trouvent une prolifération marquée du tissu réticulo-endothélial, qui n'existe pas chez le Cobaye et chez le Lapin. Dinger (1929) observe une érythro-phagocytose et une sidérose qu'il ne retrouve pas chez les animaux indemnes.

F. Le parasite : *Bartonella muris*.

Morphologie. — La description princeps est celle de Mayer et Zeiss (1920) complétée par Mayer, Borchardt et Kikuth (1926). Les travaux ultérieurs ne s'écartent pas sensiblement de celles-là, tout au moins quant à la forme végétative habituelle pendant l'anémie (Battistini et Weiss, 1926 ; Sorge, 1926 ; Ford et Eliot, 1928 ; Schilling et San Martin, 1928 ; Reitani, 1929 ; Marmorston-Gottesman et Perla, 1932 ; Lauda, 1930 ; Dinger, 1929 ; Schwetz, 1933 ; Rordorff, 1933 ; McCluskie et Niven, 1934).

Le germe se présente sous des formes assez variées : bâtonnets grêles, à bouts arrondis, montrant fréquemment des granules ou renflements unis, ou, plus souvent, bi-polaires, pouvant donner l'aspect de diplococques ; formes en biscuit ou en haltères ; formes arrondies en coccus.

Les éléments sont isolés ou groupés deux à deux ou en courtes chaînettes de 3 ou 4 éléments ; ou, enfin, parallèles quand ils sont abondants.

La taille des bâtonnets est de $0\mu 7 \times 0\mu 1$ (Mayer *et al.*, 1927) ; $1\mu 3 \times 0\mu 1$ (Bayon) ; jusqu'à une longueur de un demi-diamètre de globule rouge (McCluskie et Niven, 1934). Les formes coccoïdes ont un diamètre de $0\mu 1$ — $0\mu 2$.

Les auteurs ne s'accordent pas sur la *visibilité à l'état frais* et la *motilité*. Mayer *et al.* (1927), rapportent prudemment qu'ils ne voient au champ clair et au champ noir que des points en nombre insuffisant pour correspondre aux images colorées. Ces points sont immobiles. Ford et Eliot (1928) ne voient rien à l'éclairage direct dans les frottis non fixés ou dans les gouttes pendantes ; au champ noir ces auteurs voient les parasites, qui sont immobiles. Dinger (1929) les voit au champ noir animés de mouvements browniens, Lauda (1930) également et les trouve immobiles. Bayon observe de temps à autre des déplacements lents et sinueux dans les globules rouges ; Noé et Paez (1930), Rordorff (1933), des déplacements rapides.

Les *colorations* préférées par la plupart des auteurs sont les dérivés du Romanowsky. Avec le Giemsa, Mayer, Borchardt et Kikuth (1927) obtiennent une coloration *rouge intense*, Rordorff (1933), une coloration *azure* ; Judenic (1931), azurée avec des nuances roses. Jaffé et Willis (1928) avec le Giemsa légèrement alcalin suivi d'une différenciation rapide dans le carbonate de soude à 1 % et avec le Pappenheim, obtiennent une coloration *bleue* du fond du parasite et *pourpre* des granules polaires. Noé et Paez (1930) recommandent le panchrome faible, qui colore électivement un grain de chromatine dans le bâtonnet. Le Leishman donne un *pourpre intense* (Bayon, 1928) ; le Wright, une *teinte bleuâtre* avec les granules en rouge (Ford et Eliot, 1928). Le Manson, la pyronine-vert de méthyle, la fuschsine colorent faiblement les Bartonelles (Mayer *et al.*, 1927). Ford et Eliot, (1928), Dinger, Noguchi, (1928), retrouvent la coloration faible par la fuschsine et

celui-ci en fait un élément de diagnostic avec *B. bacilliformis* qui se colore plus intensément.

Le bleu de méthylène-éosine, de Schilling, donne un rouge éclatant sur le fond bleu de l'hématie (Rordorff, 1933).

Tous les auteurs trouvent la Bartonelle du Rat (comme les autres espèces) décolorée dans les méthodes de Gram et de Ziehl.

Bonnin et Jonchères (1929) recommandent le bleu de méthylène de Sabrazès, le bleu de toluidine phéniqué et le bleu au permanganate de Stevenel, qui colorent les Bartonelles en rouge métachromatique, sur le fond vert clair de l'hématie.

D'après la plupart des auteurs, les *méthodes vitales*, bleu de crésyle, rouge neutre, bleu Nil, vert Janus, colorent les formations granuleuses, filamenteuses et réticulées des hématies et laissent les Bartonelles incolores [Mayer, Borchardt, et Kikuth (1927) ; Lauda (1930) ; Ford et Eliot (1928) ; Perla et Rivero (1933) ; McCluskie et Niven (1934)]. Les colorations combinées telles que bleu de crésyle-Giemsa sont précieuses, car elles colorent les parasites en rouge ou « azur », les formations réticulées en bleu. Dinger (1929) signale une coloration bleue précoce (« en quelques minutes ») des Bartonelles avec le bleu de crésyle. Les noyaux des normoblastes et la substance réticulo-filamenteuse n'apparaissent que plus tard.

Situation. Les Bartonelles sont surtout des parasites des hématies et montrent une préférence marquée pour les globules normaux et orthochromatophiles. Plus rarement, surtout vers la fin de la période anémique et dans les cas graves, elles se trouvent dans le plasma, soit isolément, soit le plus souvent en petits amas, qui semblent résulter de la désintégration des globules rouges plutôt que d'une multiplication dans le plasma. Quelquefois on a l'impression qu'un amas de Bartonelles, qui dépasse plus ou moins le contour du globule rouge, a été déplacé en faisant le frottis.

Mayer, Borchardt et Kikuth (1927), Lauda (1930) ; Jaffé et Willis (1928) les trouvent uniquement à la surface des globules ; Judenic (1931), à l'intérieur ; McCluskie et Niven (1934), soit à la surface, soit à l'intérieur ; Bayon (1928) à la surface des normocytes, à l'intérieur des globules pâles ou bleuâtres.

Les Bartonelles préfèrent la périphérie du disque de l'hématie.

Dans les vacuoles des corps en croissant, Mayer, Borchardt et Kikuth (1927) trouvent quelquefois des Bartonelles.

Lorsque les Bartonelles se voient dans les *réticulocytes*, elles se trouvent au contact ou à proximité des travées du réseau, dont elles se distinguent facilement par leur coloration (Mayer, Borchardt et Kikuth, 1927). Dinger (1929) trouve les Bartonelles entourées d'une zone non colorée dans les globules rouges.

Sur des frottis faits avec du sang hémolysé, le même auteur trouve les parasites dans le stroma.

De ce qui précède, on voit que la *distinction* est facile entre les Bartonelles

d'une part et, d'autre part, des artéfacts et produits de désintégration ou de régénération érythrocytaire; inclusions des réticulocytes, corps de Howell-Jolly, anneaux de Cabot, poussière de chromatine, granulations basophiles. C'est d'ailleurs l'opinion de la majorité des auteurs. Dans le plasma, les parasites ne seront pas confondus avec des débris de globulins, qui sont plus épais, de contour moins délicat et se colorent en rouge plus franc avec le Wright (Ford et Eliot, 1928). Quand une plaquette se trouve au-dessus ou au-dessous d'un globule, ses granulations chromatiniennes hypertrophiées peuvent simuler des Bartonelles (Noguchi, 1928).

Sorina a décrit en 1929, chez des Rats atteints d'une anémie post-splénectomique typique, des inclusions érythrocytaires sous forme de grains et de bâtonnets, visibles au fond noir dans des gouttes pendantes. Ces corps, rares dans le sang frais, se multiplient dans la goutte pendante au cours de 2 ou 3 heures. Ils ne se voient que très rarement chez l'animal normal. L'auteur pense qu'il s'agit d'altérations colloïdales du globule rouge, conséquence de l'hémolyse, comparables à ce qui a été décrit par Rössle, Takeuchi dans l'anémie pernicieuse humaine. Dans 3 cas, elle a trouvé, comme ces auteurs, des aspects rappelant des spirochètes. Sur des frottis colorés par le Giemsa, elle trouve des *inclusions azurophiles*, dont sa description et sa figure ne permettent pas de connaître la forme précise, mais dont elle affirme l'identité avec les corpuscules à l'état frais. Elle conclut que la Bartonelle de Mayer n'est pas un parasite. Cependant, elle ne dit pas si les inclusions azurophiles sont également multipliées sur des frottis faits avec des gouttes pendantes après 2 ou 3 heures. Or, c'est un point capital, car si la Bartonelle a un caractère constant, c'est bien l'azurophilie, alors que sa visibilité à l'état frais est discutée. D'ailleurs, les conditions d'observation de Sorina (examen retardé de goutte pendante) ne correspondent nullement à celles de l'examen hématologique courant (1).

Evolution du parasite. — La plupart des auteurs ont noté l'uniformité relative d'aspect parmi les premiers parasites apparus après splénectomie ou ceux qui se voient quelquefois épars chez l'animal normal.

Par la suite, les Bartonelles semblent se diviser transversalement pour constituer des chaînes et des amas.

Là cesse l'accord entre les différents auteurs. Vassiliu (1929), décrit au début de l'évolution, des formes granuleuses tellement fines qu'elles sont à peine visibles. Pour Mayer, Borchardt et Kikuth (1927), les premiers éléments sont des bâtonnets haltérimorphes, pâles au milieu, ou des diplo-

(1) Les autres objections élevées par Sorina contre la nature parasitaire de la Bartonelle — l'absence d'inoculation à l'animal non splénectomisé, l'absence de culture certaine — si elles avaient une valeur relative en 1929, n'en ont certes aucune aujourd'hui (voir pp. 28, 41). En outre, l'auteur semble avoir ignoré l'existence de souches de Rats qui ne font pas d'anémie après splénectomie et la notion d'infection latente.

coques, suivis de petits éléments isolés ou en chaînettes. Enfin, peu avant leur disparition critique, les Bartonelles s'effritent en petits grains pâles qui s'agglomèrent en amas dense dans un segment de l'hématie et même dans le plasma. Dinger (1929) trouve également une prédominance des bâtonnets au début, de fins cocci plus tard.

A cette description, Lauda et Markus (1927), ajoutent que les « diploformes » du début sont comparables à de petits pneumococques, les deux éléments constitutifs se regardant par leurs bases et les bouts libres se prolongeant en pointes.

Ces auteurs insistent en outre sur le polymorphisme extraordinaire de taille, de forme (bâtonnets, cocci) et de coloration du stade suivant. Très caractéristique de ce stade est la *surcoloration de certains éléments*.

Jaffé et Willis (1928), décrivent la transition de formes en biscuit à des bâtonnets grêles et très polymorphes et se demandent s'il s'agit d'un cycle évolutif ou d'une dégénération.

McCluskie et Niven (1934) décrivent au début des formes volumineuses, qui disparaissent dès l'apparition de la leucocytose, suivies de petits bâtonnets et de diplococques et, finalement, avant la guérison, de formes probablement dégénératives, avec des grains tuméfiés colorés très intensément.

Ford et Eliot (1928), trouvent une évolution complexe qui peut être divisée en quatre stades successifs :

1° Formes épaisses, courtes, le plus souvent diplococcoïdes. Éléments isolés sur de rares globules rouges.

2° Bâtonnets haltérimorphes, granuleux ou longs et grêles deux à quatre par hématie.

3° Bâtonnets plus courts, généralement en rangées parallèles et en chaînes. La majorité des hématies sont parasitées. Jusqu'à plusieurs douzaines de Bartonelles par hématie.

4° A un moment donné entre le 5^e et le 10^e jour après splénectomie, la majorité des parasites disparaissent brusquement. Sur quelques hématies persistent des corpuscules pléomorphes coccoïdes ou en massue, parfois munis de prolongements, plus volumineux et plus intensément colorés que les formes habituelles. On voit également des anneaux, plus épais et plus fortement colorés d'un côté.

Chez le Rat adulte, indemne et non splénectomisé, inoculé avec de grosses doses de sang parasité, les bâtonnets apparaissent en deux ou trois jours. Ils restent rares et, bientôt, disparaissent subitement, laissant les mêmes corpuscules « pléomorphes » que chez l'animal splénectomisé. Ces corps disparaissent à leur tour.

Chez le Rat infecté splénectomisé ou normal, qui a survécu à la bartonellose, le sang en apparence libre de parasites, reste néanmoins infectant. Ici apparaît encore une différence essentielle entre ce qui se passe chez l'animal splénectomisé et chez le normal. Chez celui-là, le sang reste infec-

tant pendant 10 à 16 semaines, quelquefois peut-être plus longtemps, *mais tôt ou tard, il perd son infectiosité.*

Chez le *Rat normal* inoculé, le sang reste infectant pendant très longtemps (de 4 à 13 mois au moins) et, disent Eliot et Ford (1932), *probablement pendant toute la vie.*

Pour rendre compte de tous ces faits, les auteurs en question émettent les hypothèses de travail suivantes :

1^o Quant à la nature des corpuscules pléomorphes, deux hypothèses alternatives, entre lesquelles des recherches ultérieures devront décider. Suivant l'une, ces corps sont des formes d'involution ; suivant l'autre, des formes de résistance, les bâtonnets étant des formes végétatives.

2^o Quant à la persistance plus longue de l'infection latente chez le *Rat normal* que chez le splénectomisé, encore deux alternatives :

a) Chez le *Rat normal*, la multiplication des Bartonelles est empêchée par l'action de la rate, peut-être par une sécrétion dans des conditions telles que les forces protectrices de l'hôte (phagocytose, etc.) sont incapables de détruire le parasite. Après splénectomie, chez certains Rats, les défenses de l'organisme restent incapables de détruire le parasite et l'hôte succombe. Chez d'autres, l'organisme se défend mieux, l'animal guérit — et c'est précisément chez ceux-ci que le parasite est ultérieurement détruit.

b) La Bartonelle du *Rat* passe par un *cycle évolutif à deux phases* : 1^o Une *phase obligée de repos*, qui doit être passée dans la rate et qui peut durer indéfiniment ; 2^o Une *phase facultative* — la forme végétative du sang, qui apparaît de temps à autre, même chez le *Rat normal*, en petit nombre. Une fois la rate enlevée, la forme végétative pullule à volonté, mais est vouée tôt ou tard à la mort, puisque la génération alterne obligée ne peut pas se produire en l'absence de la rate.

Les mêmes auteurs (1928) ont observé au cours de nombreux passages chez des Rats normaux jeunes, une certaine diminution de virulence. Après un ou deux passages par des Rats splénectomisés, la souche atteint de nouveau sa virulence primitive pour les jeunes normaux.

Le parasite en dehors du sang. — Mayer, Borchardt et Kikuth (1927) ont vu le parasite dans des globules rouges, soit libres, soit phagocytés, dans différents organes. En outre, dans différents viscères et en particulier dans la moelle osseuse, ces auteurs trouvent des inclusions bartonelliformes comme elles se voient également chez les animaux de contrôle, c'est-à-dire non-splénectomisés. Mayer, Borchardt, et Kikuth repoussent la nature bartonellienne de ces inclusions. Pourtant, il nous semble que la question serait à reprendre, car les « contrôles » de Hambourg, où l'enzoötie est de 100 %, pouvaient bien être en infection latente. Il faudrait comparer à ce propos la moelle osseuse, etc., de Rats en infection latente et de Rats normaux indemnes.

Battistini et Weiss (1926) trouvent des Bartonelles dans les globules

rouges et les cellules endothéliales de la *rate*. Dinger, (1929) trouve le parasite dans la *rate* de l'animal en infection latente et non chez l'animal indemne. Mais ces auteurs donnent malheureusement ni description précise ni figures.

Les auteurs suivants ont opéré uniquement sur des Rats splénectomisés. Noguchi (1928) parle prudemment d'inclusions bartonelliformes dans les cellules de la moelle osseuse.

Faria et Cruz (1927), trouvent des Bartonelles en grand nombre libres dans les capillaires du poumon et du foie, dans des macrophages du poumon, dans les cellules de Kupffer et dans les cellules hépatiques. La morphologie est identique à celle des Bartonelles du sang circulant.

Il y a lieu de faire quelques réserves du point de vue technique au sujet de ces données.

Faria et Cruz ont employé des frottis d'organes frais, colorés par le Giemsa, des coupes fixées au sublimé alcoolique de Schaudinn, colorées par le Giemsa-Rocha-Lima, l'hématoxyline de Delafield et l'hématoxyline ferrique. Ce dernier colorant a donné les meilleurs résultats et c'est sur lui que les auteurs se basent pour leur description. Or, ils n'ont pas, à notre connaissance, contrôlé leur méthode en fixant et en colorant de la même manière des préparations de sang contenant sûrement des Bartonelles. Dans ces conditions, leur observation aurait un grand intérêt.

Dans les *urines sanglantes*, Mayer, Borchardt et Kikuth ont trouvé des Bartonelles. Les urines peuvent d'ailleurs être infectieuses (voir p. 27).

Enfin, les Bartonelles n'ont jamais été vues chez un *hôte vecteur*, Pou, Puce ou Acarien.

Filtration.

Dans le sang, la Bartonelle du Rat n'est pas filtrable à travers des filtres Berkefeld-N ou Seitz. Le sang citraté et hémolysé par l'eau distillée, la suspension de foie, sont infectants. Les mêmes liquides filtrés ne le sont plus (Lauda, 1925 ; Mayer *et al.*, 1927 ; Cannon et McClelland, 1929 ; Dinger, 1929 ; Sorge, 1929 ; Reitani, 1930). Rappelons que dans le sang hémolysé, les Bartonelles se trouvent dans le stroma (voir p. 36). Dans ces conditions, un résultat négatif de la filtration n'a aucune valeur, car le parasite a pu être retenu avec les stromas — et d'autant plus que Ford et Eliot (1928) ont montré que le plasma est pour ainsi dire, dénué de virulence.

La Bartonelle du Rat in vitro. — *Viabilité in vitro.* Ford et Eliot (1928) trouvent la virulence du sang citraté ou hépariné inchangée après deux heures à la température du laboratoire, atténuée après 24 heures à la glacière, détruite après une demi-heure à 57° ou 24 heures à 37° ou même à la température du laboratoire.

Reitani (1929) trouve le virus conservé dans le sang ou la pâte de foie citratée, pendant 15 jours à 4°.

La Bartonelle ne résiste pas à la lumière solaire ou à la température de 65°.

Culture. — Les résultats sont extraordinairement disparates suivant les auteurs.

Les premiers à réussir la cultivation furent Mayer, Borchardt et Kikuth (1926). Les premiers à obtenir des cultures repiquables en série et donnant régulièrement la bartonellose au Rat furent Marmorston-Gottesman et Perla (1932).

Voici une liste des milieux employés, commençant avec ceux qui ont donné des succès :

1. « *Blutröstplatte* » de Wethmar.

Légère croissance à 37°, en 2 à 3 jours. H. Meyer, (1929).

2. *Bouillon glucosé.*

A. Croissance dans les couches supérieures, seulement après culture sur Noguchi ou gélose au sang, et passage par le Rat. Marmorston-Gottesman et Perla (1932).

B. Aucune croissance. C. Schilling et Neumann (1929).

3. *Bouillon de Tarozzi.*

Passages rapidement négatives. Inoculation positive au Rat splénectomisé qui a survécu à l'anémie. Cossali, (1932).

4. *Eau peptonée.*

Croissance légère et diffuse. Léger trouble. Début le premier jour, maxima après deux ou trois jours. Jamais plus de trois repiquages. Inoculation du premier repiquage, franchement positive à 2 Rats *probablement indemnes* ; du 3^e repiquage, faiblement positive à un Rat splénectomisé *sûrement indemne*. H. Meyer (1929).

5. *Gélose-ascite.*

Croissance après culture sur Noguchi ou gélose-sang et passage par le Rat. Marmorston-Gottesman et Perla, (1932).

6. *Gélose-hormone avec sang de lapin, de cheval ou d'homme :*

Croissance après repiquage du milieu de Noguchi. Marmorston-Gottesman et Perla (1932).

7. *Gélose au sang.*

A. Colonies abondantes, que les auteurs, V. Schilling et San Martin (1928), croient d'abord être une contamination. Inoculation à des Rats normaux et splénectomisés, tue l'animal rapidement. Dans son sang on voit d'abord un coccus puis, peu avant la mort, une infestation massive de Bartonelles typiques. L'inoculation du sang à d'autres Rats reproduit la bartonellose. Les auteurs concluent qu'il ne s'agissait pas d'une contamination, mais

d'une forme particulière de la Bartonelle en culture. Ils ne disent pas si les Rats inoculés provenaient d'un élevage infecté ou indemne (voir p. 52 pour une interprétation alternative).

B. Croissance en 48 heures. Marmorston-Gottesman et Perla (1932).

Minuscules colonies translucides, rondes, s'étendent et, en quelques jours fusionnent pour recouvrir la surface du milieu d'une mince pellicule qui prend une teinte grise légèrement jaunâtre. Nombreux repiquages. Inoculation d'eau de lavage constamment positive à des Rats jeunes normaux indemnes avec production d'une bartonellose typique. Virulence des cultures repiquées un grand nombre de fois atténuée pour le jeune Rat (anémie moins intense). Inoculation au Rat adulte, indemne, splénectomisé : anémie légère avec les premiers repiquages, plus intense mais encore faible après 10 repiquages et un passage par le Rat.

C. Croissance microscopique dans l'eau de condensation de 7 tubes sur 32, en 4 jours à 25°. Extinction après le 2^e repiquage. Inoculation de l'eau de condensation de la culture, positive à un Rat indemne sur 3 ; [premier repiquage : 2 sur 3 ; 2^e : 1 sur 6 ; 3^e : négative à 6 Rats (Rordorff, 1932)].

D. Négative. Mais croissance constante d'une autre germe, *Bacterium murium* Nog., qui produit chez le Rat une orchite sans anémie (Noguchi, 1928).

8. *Gélose du sang de Rat défibriné à 2 %.*

Croissance faible dans l'eau de condensation, une fois. Dinger (1926).

9. *Gélose au sang de Cheval glucosé.*

A. Croissance uniquement microscopique en 5 à 10 jours à 30° ou 37°. Extinction après le 3^e repiquage. Inoculation négative. Mayer, Borchardt et Kikuth (1926).

B. Négative, en aérobie et en anaérobie. Judenic (1931).

10. *Gélose au sérum de Lapin, demi-solide.*

Croissance microscopique. Repiquages et inoculations négatives. Mayer, Borchardt et Kikuth (1926).

11. *N. N. N.*

A. Croissance après 3 jours à 37°. Inoculation négative au Rat splénectomisé indemne. Haam, Lauda et Sorge (1927).

B. Croissance légère, Repiquages négatifs. Metelkin (1928).

12. *Noguchi — milieu demi-solide pour les Leptospires.*

A. Croissance. Bartonelles en « palissades » et colonies microscopiques semblables à ceux de *B. bacilliformis*. Présence constante d'une Salmonelle dans le sang du Rat. Cultures pures de *B. muris* « difficiles à obtenir ». Battistini et Weiss (1926).

B. Croissance légère, « semblable à celle de Mayer ». Inoculation négative. H. Meyer (1929).

C. Croissance 2 fois sur « un grand nombre » de tentatives. En 10 à 12

jours à 25°, pH. 7,4. Léger nuage dans les couches supérieures. Deux repiquages avec 0 cc. 2 suivis de transfert à la gélose au sang (voir 7 B). Inoculation positive au Rat indemne. Marmorston-Gottesman et Perla (1932).

D. Négative. Haam, Lauda et Sorge ; Ford et Eliot (1928) ; Noguchi (1928) ; Metelkin ; Schilling (1929) ; McCluskie et Niven.

13. *Noguchi-Wenyon*. Ensemencement de morceaux de foie. Croissance seulement une fois à la température du laboratoire. Repiquages négatifs. Louche et décoloration du milieu après une semaine. Bayon (1928).

14. *Sang de Rat défibriné seul.*

« Multiplication des Bartonelles » à 37°. « Résultats non satisfaisants. » Dinger (1929).

Les milieux suivants n'ont donné que des échecs : Blanc d'œuf coagulé en morceaux dans le liquide de Locke avec 15 à 20 % de sérum de Lapin et sang hémolysé de Rat ou de Lapin, recouvert ou non de paraffine (Dinger 1929) ; bouillon glucosé au sang de Rat, d'Homme, de Cheval, en aérobie et anaérobie (Judenic, 1931) ; bouillon à la peptone de viande, (Metelkin, 1928) ; cultures de tissu à partir du sang et des organes du Rat infecté (Ford et Eliot, 1928) ; gélose glycinée (Metelkin, 1928) ; gélose à l'infusion de Rat avec sang de Lapin, Cheval ou Rat, pH 6,4, 7 et 7,4 (F. et E., 1928) ; gélose à la peptone de viande (Metelkin, 1928) ; gélose au sang de Chèvre, de Lapin ou de Rat (Dinger, 1929) ; extraits d'organes de Rat ou de Souris avec milieux non spécifiés (McCluskie et Niven, 1934) ; Noguchi avec tissus non spécifiés (Ford et Eliot, 1928) et avec organes de Rat (Metelkin, 1928) ; sang de Rat-Ringer-Locke (Metelkin, 1928) ; sang de Rat défibriné avec Ringer (Dinger, 1929). Sérum de chèvre demi-coagulé avec morceaux de blanc d'œuf coagulé serum humain — Ringer sur blanc d'œuf coagulé oblique, milieu pour amibes (Dinger, 1929).

Les conditions de culture et le comportement sur les milieux de diagnostic ont pu être précisés par Marmorston-Gottesman et Perla (1932).

La température optima est de 25°. A 37°, la croissance est légère. A la température du laboratoire, la culture sur milieu de Noguchi reste repiquable pendant 38 jours.

Le sang des milieux n'est pas hémolysé par la Bartonelle.

Après 10 jours ou 2 semaines, les milieux liquides sont légèrement teintés en vert par un pigment insoluble dans le chloroforme.

Les milieux solides acquièrent une odeur que les auteurs en question comparent à celle de l'ananas de conserves ; les cultures vieilles, en particulier celles qui contiennent du sang, ont une légère odeur de hareng.

Le lait tournesolé est à peine coagulé en 48 heures, sans production d'acide.

La Bartonelle ne produit ni gaz ni acide durant 10 jours sur le sérum-eau de Hiss avec 0,2 % d'hémoglobine additionné de 10 à 16 % des sucres suivants : glucose, maltose, saccharose, mannite, lactose, mannose, xylose,

arabinose, raffinose, galactose, dextrine, levulose, salicine, inosite, inuline, dulcite.

Morphologie en culture. — Mayer, Borchardt, et Kikuth (9 A, 10) (1) trouvent un microbe tout à fait semblable par sa forme et sa coloration à la Bartonelle du sang. Pour Bayon (13), les parasites en culture sont de courts bâtonnets ou massues, par ailleurs semblables à ceux du sang.

H. Meyer (1,4) trouve un grand polymorphisme : cocci, diplococques, haltères, bâtonnets diphtéroïdes ou en virgules, souvent agglomérés en amas lâches ou en formes bourgeonnant le long d'un axe. Des formes plus grandes, uniques ou en diplococques, sont apparues après 48 heures. L'auteur ne sait pas s'il s'agit de formes dégénérées ou d'une contamination. Toutes les formes sont faiblement mobiles. Certaines prennent fortement la fuchsine phéniquée en une demie à une heure. Les cocci, les bâtonnets et les grandes formes tardives sont Gram négatives. Les formes bourgeonnantes et les pôles des haltères et des diphtéroïdes sont Gram positives. Les pôles de haltères et des formes bourgeonnantes se colorent en brun-noir par la méthode de Neisser. La coloration de Zettnow ne montre pas de cils.

Cossali (3) trouve un très petit coccus et quelquefois des formes allongées. La coloration est la même que pour les parasites *in vivo*. Marmorston-Gottesman et Perla (5, 6, 7 B, 12 C) décrivent des micro-organismes isolés munis de *flagelles*. La forme est variable : bacille, coccobacille, bâtonnet grêle à bouts arrondis, quelquefois incurvés. La longueur varie entre $0\mu 4$ et $3\mu 2$, la largeur, entre $0\mu 2$ et $0\mu 4$. Les formes courtes prédominent. La motilité, très marquée au début sur les milieux solides et demi-solides, s'atténue après 4 mois de culture. Sur les milieux solides, les bacilles prédominent et tendent à former des amas et quelquefois des filaments. Repiqué d'un milieu solide à un milieu demi-solide, des types « pléomorphes » plus courts prédominent. Avec la répétition des repiquages et des passages à l'animal, les microbes deviennent un peu plus trapus. Ils sont toujours Gram négatifs.

Rordorff (7 C) observe également au champ noir des mouvements vifs.

On voit que les divergences sont grandes non seulement quant aux caractères morphologiques et biologiques *in vitro* de la Bartonelle du Rat mais également quant à la possibilité même de cultiver ce parasite. Marmorston-Gottesman et Perla sont les seuls auteurs qui ont réussi à cultiver le parasite en série et à reproduire constamment la maladie en inoculant des cultures dans des conditions rigoureuses (Rats sûrement indemnes, etc.). Il nous semble donc qu'il y a lieu d'accepter, tout au moins provisoirement, leur description de *B. muris in vitro*.

(1) Les chiffres suivant le nom de l'auteur correspondant au n° donné dans la description des milieux permettant la culture.

G. Immunologie.

Nous avons vu que le Rat guéri de l'anémie infectieuse, le Rat non splénectomisé en infection latente, enfin d'autres animaux que le Rat, possèdent une immunité envers la Bartonelle, non absolue d'ailleurs.

Le mécanisme de cette immunité est encore obscur et discuté.

Les propriétés *antigéniques* semblent faire défaut.

Ne jouissent d'aucune propriété curatrice ou préventive : le sang, le plasma, le sérum du Rat adulte normal ou du Rat splénectomisé qui a survécu à l'infection (Eliot et Ford, 1928 ; Metelkin, 1928 ; Amako, 1930 ; Reitani, 1930 ; Cossali, 1932) ; l'immun-sérum de Cobaye (Metelkin, 1928) de Lapin (Ford et Eliot, 1928) ; l'extrait alcoolique de sang de Rat (Hoffenreich, 1932) ; le sérum de Lapin non traité (Koh, 1932).

Les *agglutinines* font défaut dans le sang du Rat splénectomisé (Metelkin, 1928 ; Sorge, 1929) et dans le sérum du Rat atteint de bartonellose, dans le sérum de Rat inoculé de Bartonelles et dans le sérum homologue de Lapin (Marmorston-Gottesman et Perla, 1932).

Sorge (1929) ne trouve pas de *précipitine* ou de *thrombocyto-barine* et n'obtient pas de *déviatiou du complément*.

Par contre, Marmorston-Gottesman et Perla (1932) obtiennent la déviation du complément avec une suspension de culture ou son extrait aqueux et du sérum homologue de Lapin ou de Rat, à la dilution de 1 : 40.

Enfin, Reitani (1930) ne constate chez le Rat anémique aucune formation d'iso-agglutinines pour les globules rouges de la même espèce, iso-agglutinine qui n'existe pas chez le Rat normal.

L'*immunité naturelle* chez le Rat a été signalée dans des cas exceptionnels par Schilling et San Martin, Reitani, Yoshiwhara. Des Rats splénectomisés indemnes se sont montrés réfractaires à l'inoculation. Kikuth (1932) se demande s'il ne s'agissait pas de prémunition par une infection restée latente malgré la splénectomie. Une explication est fournie par Dinger (1929) qui, dans un cas analogue, trouve à l'autopsie une rate supplémentaire. Or, les auteurs précités ne rapportent pas de contrôle nécropsique de leurs cas. On peut donc dire que jusqu'ici aucun cas authentique d'immunité naturelle n'est connu. La rareté de l'apparence même d'une telle immunité s'expliquerait par la rareté de rates supplémentaires chez le Rat. D'après Dinger, son cas est le seul dans la littérature.

On voit donc que l'immunité semble dépendre de deux facteurs principaux : la présence de la rate et la présence du parasite. D'après toutes les recherches faites à ce sujet le Rat *en infection latente est résistant* envers la réinfection (voir p. 29). Le Rat *infecté et splénectomisé, qui a survécu à l'anémie* devient *résistant pour un temps* — temps qui d'après presque tous les auteurs, *répond à l'infection latente* (voir p. 34). Le Rat *non splénectomisé,*

indemne, est *réceptif à l'infection*, puis *devient rapidement résistant* (voir p. 29) pour redevenir réceptif si, pour une cause quelconque, l'infection latente cesse.

De toutes ces données, il ressort que la condition essentielle de l'immunité ou plus exactement de la non-réceptivité est la *présence du parasite* — condition qui a été dénommée *prémunition*.

La *rate* joue donc un rôle secondaire. Elle *n'empêche pas l'infestation de l'hôte par le parasite*. Elle empêche, jusqu'à un certain point, la *multiplication du parasite* et par conséquent l'anémie consécutive. Autrement dit, il existe un *équilibre instable* entre l'hôte et le parasite. Cet équilibre est dénommé *infection labile*. Nous allons maintenant étudier par quel mécanisme et dans quelles conditions la rate exerce son influence sur cet équilibre.

1^{re} condition : *l'infection préalable*. Le Rat adulte indemne non splénectomisé et inoculé fait une bartonellose qui est en général discrète dès le début mais qui peut commencer par être grave pour tourner rapidement court si l'animal n'a pas succombé (voir p. 29). Il résulte que la fonction inhibitrice de la rate est faible ou inexistante chez l'animal indemne et prend un certain temps pour s'établir ou tout au moins pour atteindre son maximum *mais uniquement en présence du parasite*. Là encore, il s'agit de *prémunition*.

2. *L'âge*. — Les jeunes Rats normaux inoculés font une bartonellose analogue mais un peu plus grave à celle des adultes dans les mêmes conditions. Or, les mêmes jeunes Rats réinoculés se comportent comme des adultes : ils sont prémunisés. Il semble que l'âge par lui-même n'exerce qu'une influence légère. Si dans un élevage infecté, la réceptivité est plus grande chez les Rats jeunes que chez les adultes, c'est que ceux-ci sont plus souvent prémunis que ceux-là.

3. Un fait à l'appui du rôle de la prémunition en suscitant la fonction de défense de la rate, c'est la splénomégalie et les réactions histologiques constatées dans la rate de l'animal en infection latente (voir p. 34). Mc Kay et Polland (1931) trouvent en outre que chez le Rat, la moitié de la rate laissée en place régénère rapidement 50 % de son poids — un phénomène qui ne se voit pas chez le Lapin. Les auteurs pensent que la différence est due à la Bartonellose latente du Rat. Malheureusement, ils n'ont pas répété leur expérience sur des Rats indemnes.

4. *L'ablation partielle* de la rate. Mayer, Borchardt et Kikuth trouvent que la moitié de la rate suffit pour protéger l'adulte, 1/20^e ne suffit pas. Pour Perla et Marmorston-Gottesman (1930), un quart suffit. Pour Lévi, un tiers ne protège pas.

5. Pour la plupart des auteurs, la *ligature* du pédicule splénique est superposable à la splénectomie totale (Lauda, 1930 ; Mayer *et al.*, 1927 ; Lévi ; Schin, 1930 ; Cannon et Mc Clelland, 1929 ; Cossali, 1932 ; McCluskie et Niven, 1934). Seul Koh (1932) constate après la *ligature* l'absence de bar-

tonellose chez 4 Rats sur 5 opérés, alors que tous les contrôles sont atteints.

6. A l'autopsie d'un Rat âgé de 9 mois, Benecke (1933) a la surprise de constater l'absence congénitale de la rate. L'examen montre des reliquats d'anémie polychromatophile, anisocytose légère, de rares hématies nucléées, etc., mais sans Bartonelles. Les cellules de Kupffer sont tuméfiées et sidérotiques. Les ganglions lymphatiques sont bourrés de phagocytes migrants contenant du fer. L'épithélium des tubes contournés du rein contient de l'hémoglobine et du fer. L'auteur pense qu'il peut s'agir d'une bartonellose en voie de guérison.

7. *L'implantation de la rate* dans le scrotum donne une évolution plus lente et une mortalité de 30 % alors que les contrôles meurent tous (Vedder, 1928). Cinq jours après splénectomie, Koh implante dans la cavité abdominale du Rat anémique une rate de Rat ou de Lapin. Il obtient la guérison en un à deux jours quatre fois sur cinq.

Perla et Marmorston-Gottesman (1930) implantent dans la paroi abdominale des greffons autoplastiques de fragments de rate. 7 semaines plus tard la rate est enlevée. Sur 7 Rats, 3 font une bartonellose typique, 4 restent sains.

Trois semaines après splénectomie, les greffons sont enlevés. L'examen histologique montre que chez les 3 Rats qui ont fait une anémie, la pulpe rouge est « entièrement remplie d'hématies », alors que chez les Rats protégés, la pulpe est « régénérée » et d'aspect normal. Les follicules sont conservés dans les deux cas. D'où les auteurs concluent que les cellules réticulo-endothéliales de la pulpe sont le siège de la fonction de défense de la rate.

8. *La rate du fœtus ne protège pas la mère* splénectomisée (Bergel et Flaum, 1931 ; Kikuth, 1932).

9. En *parabiose*, l'ablation de la rate d'un des parabionts n'a aucun effet. L'ablation consécutive de la rate restante produit une bartonellose typique chez les deux parabionts. La séparation produit une anémie chez le Rat splénectomisé, alors que l'autre reste sain, mais tombe malade à son tour après splénectomie. (Kolpakow, 1930 ; Flaum et Lauda, 1930 ; Cossali, 1932). Flaum et Lauda (1931) trouvent une splénomégalie énorme de la rate restante, qui pèse quatre fois et demie autant qu'une rate normale. La structure histologique de cette rate est normale.

10. *L'injection intra-péritonéale de substance splénique totale fraîche* du Rat a donné des résultats négatifs entre les mains de Mayer, Borchardt et Kikuth (1927) et de Ford et Eliot (1928) ; par contre Noguchi obtient la disparition rapide des Bartonelles. Koh (1932), obtient le même résultat avec 1/2 à 1 cc. par 100 grammes de Rat, d'une suspension à 10 % de poudre desséchée de rate.

11. Koh (1932) obtient une guérison rapide (1 à 3 jours) par l'injection de *sérum du sang de la veine splénique du Lapin*, à la dose de 1 à 1 cc. 1/2

par 100 grammes de Rat. L'irradiation du Lapin donneur par les rayons ultra-violetts double la puissance du sérum splénique. Le sérum desséché a la même action qu'à l'état frais.

L'extrait aqueux de cette poudre est actif. La substance active est détruite par la chaleur à 100° pendant 30 minutes mais résiste à 80°. Elle n'est pas absorbée par la silice. Elle n'est pas contenue dans les fractions solubles dans l'alcool ou l'éther.

12. *L'injection d'extraits spléniques* n'a pas donné de résultats à Vedder (1928). Perla et Marmorston-Gottesman (1932) ont réussi à préparer un extrait lipidique très concentré (quelques gouttes pour un kilo de rate de Bœuf), qui ne contient ni fer ni cuivre, ni protides, ni hydrate de carbone et seulement des traces d'azote. Une suspension aqueuse isotonique injectée 2 fois par jour à la dose de 1/2 cc. (représentant 50 grammes de rate), dès 24 heures avant splénectomie protège 17 Rats infectés sur 29 splénectomisés, alors que les contrôles, recevant de la théeline ou de l'eau physiologique, sont tous atteints. Pando, en employant le même extrait, n'a pas pu vérifier son action préventive.

13. *L'ingestion de rate*, cuite ou crue, de Bœuf, Porc, Veau ou Rat, n'a donné aucun résultat. (Perla et Marmorston-Gottesman, 1932).

14. *In vitro* la rate fraîche broyée de Rat, mélangée avec du sang virulent pendant une heure, ne change pas l'infectuosité du sang. (Ford et Eliot, 1928).

De tous ces faits peut-on induire le mécanisme de la régulation splénique de l'infection labile ? Malgré l'abondance des données expérimentales, il faut bien avouer qu'une réponse univoque n'a pas encore été trouvée. La plupart des auteurs penchent vers l'hypothèse de Lauda d'une *hormone* spéciale secrétée par la rate et, en particulier, par les cellules réticulo-endothéliales de cet organe.

Une hypothèse alternative est soutenue par Dinger (1929) : celle de la *filtration mécanique*. La rate retiendrait et détruirait les hématies parasitées. Les micro-organismes seraient ainsi rendus inoffensifs.

En faveur de l'hypothèse d'une hormone sont citées l'action de la parabiose et la splénomégalie qu'elle entraîne, l'action de l'injection de rate totale ou de ses extraits, l'action des greffes spléniques et celle du sang de la veine splénique. La parabiose pourrait aussi bien être en faveur de la filtration car le sang du parabiont dératé traverse la rate de son partenaire. La splénomégalie pourrait être une réponse à la double tâche phagocytaire, aussi bien qu'à un besoin exagéré de sécrétion. En faveur de ce dernier point de vue pourrait en outre être citée l'absence d'action de la rate du fœtus sur la mère. On conçoit facilement que les Bartonelles et encore plus les hématies qui les portent soient arrêtées par le filtre placentaire et ne puissent pas être phagocytées par la rate du fœtus. Les hormones, au contraire, traversent habituellement le placenta.

L'action des greffons pourrait être en rapport avec une filtration, car il est vraisemblable que 7 semaines après la transplantation, le sang circule à travers le greffon. D'ailleurs, les cellules qui sont dégénérées dans les cas non protégés par le greffon sont précisément les éléments phagocytaires de la rate : les cellules réticulo-endothéliales.

L'action des extraits spléniques injectés ne prouve rien car le broyage, les procédés d'extraction, la lyse *in vivo* après l'injection peuvent libérer ou produire des substances actives. Plus convaincante est l'action du sang de la veine splénique.

En faveur de la filtration, Dinger (1929) cite la constatation de Bartonelles dans la rate, le fait que le parasite continue à circuler dans le sang et reste infectant malgré la présence de la rate, enfin la rapidité avec laquelle l'infection devient active après splénectomie, à un moment où les anticorps sécrétés par la rate circuleraient encore dans le sang. Il nous semble que la persistance des parasites pourrait être en rapport avec une sécrétion qui inhiberait leur multiplication sans les détruire, rappelant l'ablastine de Taliaferro. Les autres faits cités par Dinger, comme d'ailleurs le manque d'action de la rate du fœtus sur la mère, sont des preuves de l'action *uniquement filtrante* de la rate, d'autant plus que cet auteur a trouvé lui-même que la rate qui contient des Bartonelles visibles ne peut pas transmettre l'infection. Si ces données indiquent quelque chose, c'est la probabilité d'une *action électivement — sinon exclusivement — locale* de la rate sur les parasites.

Or une telle action n'est pas forcément une filtration. Il peut bien s'agir d'une *action humorale à proximité*, par une sécrétion qui ne passe dans la circulation générale qu'à une concentration trop faible pour y être active. Cette hypothèse de travail s'accorderait avec l'activité du sang de la veine splénique, c'est-à-dire du sang encore peu dilué.

Enfin rien n'empêche que la rate et même son tissu réticulo-endothélial agisse à la fois par phagocytose et par sécrétion. Cela n'aura pas été la première fois que l'on voit les mêmes cellules phagocyter et sécréter. C'est ainsi que les polynucléaires ingèrent des microbes et sécrètent des ferments digestifs.

Il est intéressant de rappeler que la bartonellose n'est pas la seule infection activée par la splénectomie. Cette propriété est partagée par une foule d'autres parasitoses, en particulier celles causées par des Protozoaires sanguicoles. Nous renvoyons au travail de E. Brumpt (1929) pour une revue complète sur ce sujet. L'influence de la rate n'est nulle part aussi constante et aussi nette que dans la bartonellose et l'épérythrozoose. L'exemple qui s'en rapproche le plus est celui de *Aegyptianella pullorum*, qui provoque chez la Poule adulte nouvellement infectée une anémie grave, souvent mortelle. Chez la Poule provenant d'un milieu infecté et chez la Poule qui a survécu à la maladie franche, l'infection devient latente et inoffensive. Or, E. Brumpt (1930) a montré que la splénectomie réveille l'infection latente et donne lieu à l'anémie grave.

Action du système réticulo-endothélial extra-splénique. — Si la fonction de défense de la rate est bien en rapport avec son tissu réticulo-endothélial, on peut s'attendre que le même tissu extra-splénique joue un certain rôle.

Après splénectomie chez le Rat indemne, nous avons vu que le S. R. E. n'assume pas la fonction de la rate, puisque l'animal reste aussi sensible que le sujet récemment splénectomisé (voir p. 28). Pourtant, pendant l'anémie, tout le S. R. E. prolifère et, chez les animaux guéris, cette réaction persiste longtemps (voir p. 34). Perla et Marmorston-Gottesman (1932), expliquent ces faits par l'hypothèse que le S. R. E. ne réagit pour suppléer la rate seulement lorsqu'un besoin physiologique de cette réaction se fait sentir, c'est-à-dire chez le Rat splénectomisé *infecté*. Pour contrôler cette hypothèse, Perla (1934) entreprend une étude histologique du Rat indemne splénectomisé. Il trouve, en effet, une réaction du S. R. E. très réduite par rapport à ce qui se voit dans la bartonellose.

Le *blocage* par l'injection d'encre de Chine, de saccharate de fer, produit, chez le Rat non splénectomisé, en infection latente, une bartonellose inconstante, fugace et bénigne (Mayer, Borchardt et Kikuth (1927) ; Haendel et Haagen (1928) ; Cannon et McClelland (1929) ; Friedberg (1929) ; Schin (1930) ; Cossali (1932). Le blocage, suivi d'inoculation de Bartonelles, produit une infection et une anémie intenses. (Rosenthal et Zohman, 1931).

Ces expériences n'ont qu'une valeur restreinte, car la rate est bloquée en même temps que le reste du S. R. E. Il peut donc s'agir uniquement d'une diminution de l'action splénique.

Plus probante est la constatation de Cannon et McClelland (1929) que le blocage produit une rechute chez le Rat splénectomisé.

Il semble donc démontré que le S. R. E. extra-splénique joue un certain rôle de défense tout au moins après splénectomie chez le Rat infecté depuis un certain temps.

Aucune donnée ne permet de dire qu'il s'agit de phagocytose ou de sécrétion. Il est frappant, pourtant, que les auteurs qui pensent que la rate agit par une hormone, semblent croire que le S. R. E. extra-splénique agit par phagocytose. La question est loin d'être élucidée.

Le blocage par le bleu trypan produit à lui seul une splénomégalie moins importante que celle de la bartonellose latente ; blocage et bartonellose associés produisent une splénomégalie plus importante que celle-ci isolément. La différence entre la rate bloquée et la rate non bloquée est un peu plus grande chez le Rat indemne que chez le Rat infecté de bartonelles. Voici les chiffres de Taliaferro, Cannon et Goodloe (1931) : Le pourcentage du poids de la rate sur le poids du corps est de :

0, 253 chez le Rat indemne non bloqué

0, 495 chez le Rat indemne bloqué

0, 652 chez le Rat atteint de bartonellose non bloqué

0, 805 chez le Rat indemne atteint de bartonellose bloqué.

Enfin, Taliaferro, Cannon et Goodloe pensent que la bartonellose latente diminue la fonction du S. R. E., car les protozoôses ont une évolution particulièrement aiguë sur le terrain bartonellien. La splénectomie à elle seule ne diminue pas la production de l'anticorps inhibiteur de la multiplication de *Trypanosoma lewisi* alors que la splénectomie associée à la bartonellose ou à la paratyphoïde, la grossesse ou le blocage diminue fortement cet anticorps.

Les capsules surrénales. — Après épinephrectomie bilatérale, Marmorston-Gottesman et Perla (1932) inoculent des Rats indemnes non splénectomisés. La plupart meurent de toxémie trop tôt pour faire une anémie. Ceux qui survivent plus de deux jours font une bartonellose typique — mais seulement à conditions d'inoculer de grosses doses.

Chez des Rats en infection latente, l'épinephrectomie bilatérale ne produit pas d'anémie, même après inoculation de sang virulent, qui occasionne tout au plus une bartonellose très discrète pendant un à deux jours.

Les auteurs concluent que la résistance naturelle est diminuée par l'épinephrectomie, alors que la résistance acquise n'est pas influencée.

Autres organes. — L'ablation d'un rein, des testicules, du corps thyroïde, de gros fragments de foie ou de cerveau, d'épiploon, de thymus n'a aucune influence. (Mayer, Borchardt et Kikuth 1927, Cannon et McClelland 1929, Perla et Marmorston-Gottesman 1930, McCluskie et Niven 1934). Enfin, H. Meyer (1929) fait remarquer que le Rat et quelques autres Rongeurs sont dépourvus de vésicule biliaire.

Rôle d'infections associées. — Pour Mayer et Zeiss (1920), la trypanosomose à elle seule est incapable de déclencher l'anémie infectieuse, alors que la trypanosomose associée au Bayer 205 est efficiente. Mayer, Borchardt et Kikuth (1927) observent chez des Rats infestés de *Tryp. lewisi* de rares Bartonelles, sans anémie. Perla et Marmorston-Gottesman trouvent une bartonellose avec anémie modérée dans les mêmes conditions et quelquefois, chez le jeune Rat, une anémie mortelle — phénomènes qui ne se produisent pas avec la trypanosomose seule. Or, d'après ces auteurs, *Tryp. lewisi* provoque une splénomégalie marquée avec un engorgement des cellules de la pulpe splénique par des hématies phagocytées, d'où ils concluent que c'est par ce mécanisme — succédané histologique de la splénectomie — qu'agit l'infection déclenchante. Taliaferro, Cannon et Goodloe (1931), Rosenthal et Zohman (1931), confirment le rôle activant du *Tryp. lewisi*.

Le même effet déclenchant sur la bartonellose a été observé avec des infections bactériennes : pasteurellose (Reitani, 1929), bacille de Gärtner (Reitani 1929 ; H. Meyer 1929), bacille d'Eberth (Sorge, 1929), Salmonelles diverses (Klein *et al.*, 1930 — voir p. 30). Dans tous ces cas l'infection provoque une bartonellose grave. L'expérience de V. Schilling et San Martin (1928) (voir p. 41) est peut-être assimilable à ces faits.

Rôle d'intoxications. — La toluylènediamine, la pyridine, la phenylhydrazine, la saponine, le serum hémolytique (Lauda et Markus 1928, Judenic

1931 ; McCluskie et Niven 1934), la vaccine typhique ou scarlatineuse, la fuchsine basique, le bleu de métylène (Judenic 1931), le Bayer 205 à lui seul (Mayer et Zeiss 1920) sont sans action.

Le bouillon glucosé stérile en injection intrapéritonéale a pu déclencher une bartonellose typique (C. Schilling et Neumann 1929). On voit toute l'importance de s'assurer que les Rats inoculés avec des supposées cultures de Bartonelles soient indemnes, car non seulement un microbe quelconque mais même le milieu de culture à lui seul peut déclencher l'anémie chez le Rat infecté.

Rôle des carences alimentaires. — Les avitaminoses A et C combinées provoquent chez le Rat non-splénectomisé, une anémie bartonellienne grave (Wills et Mehta 1930). Reitani, avec une avitaminose non spécifiée obtient en 12 à 15 jours « un certain nombre de Bartonelles », qui disparaissent avec le régime normal. Par contre, McCluskie et Niven (1934) avec « une alimentation insuffisante » n'obtiennent « pas plus de Bartonelles qu'avec une abondance de vitamines ». Malheureusement, ils ne donnent aucune précision.

Chez le Rat non-splénectomisé en inanition depuis plusieurs jours, Lauda (1930) réussit à produire une anémie avec Bartonelles par l'inoculation de grosses doses.

L'alimentation exclusive par les graisses augmente la résistance du Rat (Galamini 1930).

La saignée peut être la cause déclenchante (Cossali, 1932). La *fatigue*, les *rayons X* sur la rate sont sans action (Roth, 1932).

Rôle des tumeurs malignes. — Blumenthal et Auler (1926) ont observé que la mortalité par suite de la splénectomie est moindre chez les Rats cancéreux que chez les Rats non porteurs de tumeurs. Ces faits furent confirmés par Hirschfeld et Tinozzi (1928), Haendel et Haagen (1928), Kikuth (1932). Ce dernier auteur pense que la résistance, très relative d'ailleurs, des Rats cancéreux tient uniquement au grand nombre de globules rouges jeunes et polychromatophiles qui résulte de la présence de la tumeur. Or, les globules rouges jeunes semblent constituer un terrain peu favorable aux Bartonelles comme Kikuth a pu s'en rendre compte dans les anémies toxiques (phenylhydrazine et tolulëndiamine).

Sur un dernier problème, la *pathogénie de l'anémie*, il y a très peu à dire, car on ne connaît à peu près rien à son sujet. Un point semble acquis : c'est le rôle exclusif de la Bartonelle. Nous avons vu que la rate ne peut empêcher l'anémie que dans la mesure où elle empêche le parasite de pulluler. La rate ne semble pas pouvoir empêcher l'anémie. La splénectomie seule ne semble avoir aucune influence anémigène. D'après Ford et Eliot (1928), seule la plaquettose et la leucocytose sont en rapport avec la splénectomie, car elles ne se voient pas dans l'anémie bartonellienne du jeune Rat non-splénectomisé. Chez le Rat indemne splénectomisé, Efremow et Sarkisjan ne trouvent aucune altération de l'état général, aucune anémie ni diminution de l'hémoglobine, mais ils observent une leucocytose transitoire avec

lymphocytose, monocytose, une forte polychromatophilie, la présence de corps de Jolly et de normoblastes, une augmentation des réticulocytes.

Pourtant Jarczyk (1930) maintient que l'anémie est la conséquence directe de la splénectomie. Aux faits précités, il oppose les suivants : D'après Lauda, le jeune Rat splénectomisé ne meurt pas. C'est donc que l'organisme jeune est encore capable de compenser l'absence de la rate, alors que l'adulte ne l'est plus. Jarczyk lui-même a trouvé que le Cobaye adulte splénectomisé meurt en « quelques jours ou mois » alors que le jeune survit au moins deux ou trois ans.

Il passe sous silence le tableau clinique, hématologique et anatomique des Cobayes. Il affirme que Lauda n'a jamais réussi à transmettre l'anémie dite infectieuse à des animaux normaux. Enfin, il affirme, sans donner aucun fait à l'appui, que la thérapeutique arsénicale agit uniquement en stimulant l'hématopoïèse. Et de conclure que l'anémie et la mort des Rats sont la conséquence des troubles physiologiques provoqués par l'absence de la rate.

Jarczyk semble ignorer les nombreuses expériences de transmission à l'animal normal, entre autres, celles de Lauda (1925) lui-même (voir pp. 17, 28), l'innocuité de la splénectomie chez le Rat indemne et la notion d'infection latente. En outre les seules observations personnelles qu'il apporte sont faites sur le Cobaye, non sur le Rat. En l'absence de toute précision elles peuvent aussi bien servir en faveur d'une étiologie infectieuse, car les adultes peuvent être infectés alors que les jeunes ne le sont pas encore.

On voit que le rôle anémigène de la Bartonelle n'a toujours pas été ébranlé.

Le mécanisme intime de l'anémie reste mystérieux. La plupart des auteurs semblent croire que les Bartonelles détruisent les hématies parasitées dans le sang circulant.

Il est certain que l'activité de la moelle osseuse n'est nullement altérée, puisqu'une forte régénération se produit en pleine anémie. D'autre part, l'érythrophagie semble bien être un phénomène secondaire à l'anémie. Domagk lui-même admet actuellement cette conception. (Domagk et Kikuth, 1933). Enfin, la Bartonelle du Rat n'est pas hémolytique, tout au moins en culture (voir p. 43).

H. Thérapie.

Mayer, Borchardt et Kikuth (1927) ont obtenu une véritable stérilisation définitive de l'infection franche ou latente en 24 heures, par les arsenicaux organiques.

Ils trouvent les coefficients chimio-thérapeutiques suivants :

Novarsenobenzol	I : 72
Arsalyt	I : 85
Tryparsamide	I : 4,8

L'arsenate et le cacodylate de sodium, le mercure sous forme de novasurol, le yatrène, le bismuth sous forme de pallicide, le bleu de méthylène, la trypaflavine, le Bayer 205, le salicylate de sodium, l'émétique, l'antimosan sont sans action.

Bruynoghe et Vassiliadis (1929) trouvent en outre l'atoxyl efficace, le stibosan sans action. Yoshiwhara (1931) trouve que les dérivés de l'acide stibinique ont une action légère. Uhlenhuth et Seiffert (1931 et 1933) trouvent le stibosan efficace avec un coefficient de 1 : 8, l'arsenobenzol 1 : 80 et des composés à la fois d'arsenic et d'antimoine, qu'ils dénomment « 283 », « 246 » et « 386 B », particulièrement favorables avec des coefficients respectifs de 1 : 300 à 400, 1 : 400 à 500 et 1 : 3.500.

Plusieurs autres auteurs ont confirmé l'action de l'arsenic en combinaison aromatique : Reitani (1930), Amako (1930), Schin, Cossali (1932).

Schin trouve en outre une action faible du bleu de méthylène.

Le fer *per os* n'a aucun effet d'après Lauda (1930), Neuman (1930), ou seulement chez des animaux soumis à une carence alimentaire complexe (pain et eau, Schwarz 1929).

Perla et Marmorston-Gottesman (1932) donnent *per os* du sulfate de cuivre à la dose de 1/10^e de milligramme de cuivre par jour, du citrate de fer ammoniacal à la dose de 1 milligramme de fer, ou les deux ensemble.

Voici le résumé des observations :

Début de la médication, 2 jours avant splénectomie — aucune protection.

Début de la médication 9-12 jours avant splénectomie — protection de 75 % des Rats avec Cu ou avec Cu + Fe, 50 % avec Fe seul.

Début de la médication 27-60 jours avant splénectomie, 33 % dans tous les cas.

Enfin, dans deux cas où le cuivre a été donné seul pendant deux mois, une anémie légère avec spléno-mégalie s'est produite *avant* splénectomie. L'anémie disparaît après splénectomie — un résultat paradoxal difficile à expliquer, même si l'on accepte l'action toxique du cuivre dans ces cas. Les auteurs rappellent le fait curieux que, d'après Voegtlin, Johnson et Rosenthal (1931) ; Cunningham (1931), l'organisme du Rat contient moins de cuivre qu'une série d'autres animaux étudiés.

Beard et Haam (1934) trouvent que le cuivre et le fer par voie péritonéale, à des doses optima pour l'anémie de nutrition, n'ont aucune action sur l'anémie bartonellienne, même avec adjonction d'irradiation ultra-violette. Pando trouve le cuivre inefficace.

Erös et Kunos (1933) trouvent leur extrait intestinal du Porc ou de la Poule en inanition efficace à la dose quotidienne de 1/100^e à 2/100^e de cc., mais pas à des doses *supérieures* — vraisemblablement à cause d'une certaine toxicité dans de dernier cas (agranulocytose dans un cas). Les auteurs pensent que la substance active est la sécrétion interne des cellules argentaffines de l'intestin.

L'efficacité de la thérapie hépatique est très diversement appréciée,

Noguchi (1928) ; Haendel et Haagen (1928) ; Erös et Kunos (1933) trouvent des résultats très favorables. Klein et Lopatizki (1931), en injectant au Cobaye de l'émulsion de foie en même temps que les Bartonelles et les Salmonelles, empêchent l'anémie de se produire. Ils pensent que le foie agit en neutralisant les toxines des Salmonelles.

La plupart des auteurs trouvent le foie inefficace en ingestion ou en injection. (Sorge 1928 ; Vedder 1928 ; Radvanyi 1929 ; Friedemann et Deicher 1931 ; Neumann 1930 ; Reiter 1931 ; Ederle et Kriech 1931 ; Gänsslen 1931 ; Singer 1931 ; Rachmilewicz 1933 ; Cossali 1932 ; Kikuth 1932 ; Fischer et Verzar 1930 ; Roth 1932 ; Schumacher et Edwards 1929).

CHAPITRE III

LES BARTONELLES DES AUTRES ANIMAUX SPLÉNECTOMISÉS

A. Les rats non-blancs.

Des Bartonelles fort semblables à celles du Rat blanc ont été trouvées chez le *Rat sauvage* (1) par Ford et Eliot (1928) à Baltimore ; Noguchi (1928) à New-York ; Dinger (1929) à Amsterdam ; Reitani (1929) dans le Piémont. Ford et Eliot les trouvent chez 10 % des animaux non splénectomisés qui sont souvent infectés par des Trypanosomes et des Leptospires.

Chez *Mus decumanus* par Jonchères (1929) ; Bonnin et Jonchères (1929) à Bordeaux, chez 100 % des animaux ; Vassiliadis (1930) à Louvain (100 %) et à Suez : 6 sur 14 (1934) ; Reitani (1930) au Piémont, chez 12 %. Bonnin et Jonchères trouvent constamment (20 cas) une anémie grave semblable à celle du Rat blanc avec 3 morts. La Bartonelle ne se voit pas sur des frottis d'organes. La culture sur milieu de Noguchi n'a pas réussi. Vassiliadis (1933) trouve le parasite en petit nombre avant splénectomie une fois sur six. Il réussit à transmettre l'infection au Rat blanc splénectomisé, par le Pou placé sur celui-ci, ou inoculé. A Suez, le même auteur trouve la maladie bénigne.

Chez *Mus norvegicus* Vassiliadis (1934) trouve une bartonellose bénigne dans un cas sur six ; Shousha ne la trouve pas au Caire (1928).

Chez le *Rat gris*. — Schwetz (1933) à Stanleyville, Congo Belge, réussit à transmettre la bartonellose de l'animal adulte splénectomisé à un jeune Rat gris normal qui fait une maladie assez intense mais curable après une rechute le 17^e jour. Le 48^e jour, la splénectomie produit une anémie typique mortelle. Chez l'adulte, des phénomènes analogues se produisent, mais l'infection initiale est très discrète.

Chez *Mus rattus griseiventer*, à Bandoeng, Indes Néerlandaises, Timmer-

(1) La nomenclature des Rats, des Souris, des Campagnols, des Hamsters, etc., est très embrouillée et encombrée d'une synonymie fort gênante. Comme, d'autre part, les auteurs ne donnent pas toujours le nom zoologique, il est souvent impossible de savoir de quelle espèce il s'agit. Nous reproduirons donc les noms d'espèces exactement comme les donnent les auteurs.

man (1930), Kirschner et Timmerman (1930) trouvent la Bartonelle chez 10 % des animaux normaux. 40 % des splénectomisés font une anémie mortelle. Le parasite est inoculable au Rat blanc et à la Souris blanche indemnes qui font après splénectomie une anémie grave, mortelle chez 75 %.

Chez *Mus rattus*, Reitani (1930) trouve la Bartonelle chez 6 %, dans le Piémont (1), Schwetz et Cabu (1930) à Stanleyville, trouvent une anémie à rechutes, souvent mortelle, avec une incubation de 3 à 4 jours après splénectomie (2). Vassiliadis (1930), à Louvain, trouve 9 Rats noirs parasités sur 10. L'incubation est de 2, rarement de 3 à 4 jours. Le sang filtré n'est pas virulent. L'inoculation au Rat blanc splénectomisé est positive. Schwetz (1931) trouve une bartonellose discrète à rechutes irrégulières chez 4 animaux sur 22 (1). Vassiliadis (1932) à Suez, trouve 3 animaux parasités sur 14. Au Caire, Shousha (1928) ne trouve pas de Bartonelles (2).

Chez *Rattus rattus frugivorus*, Schwetz (1933), sur 43 animaux, trouve 31 atteints, 17 positifs avant splénectomie. L'incubation est de 2 à 23 jours, généralement de 4 à 5. La mortalité est de 17 cas.

Chez le Mulot, *Mus sylvaticus*, Vassiliadis (1930) à Louvain, trouve une bartonellose discrète chez 3 animaux normaux examinés. Après splénectomie survient une maladie très grave, avec deux morts le 9^e jour après l'opération, chez les animaux non traités. *L'inoculation au Rat blanc échoue*. Bruynoghe et Jadin (1931), à Louvain, confirment ces résultats. En outre, ils réussissent à inoculer avec une souche peu pathogène de Bartonelle des Rats, un Mulot qui a survécu à l'anémie, et à inoculer la Bartonelle du Mulot à la Souris blanche, mais pas au Rat blanc splénectomisé indemne. D'où ils concluent que la *Bartonelle du Mulot appartient à une autre espèce* que celle des Rats.

Vassiliadis (1934), à Suez, n'a pas trouvé de Bartonelles chez 5 *Mus acomys*.

B. La Bartonelle de la Souris.

Mayer (1921), chez une Souris blanche trypanosomée et guérie par le Bayer 205, trouve des corpuscules érythrocytaires qui persistent pendant plusieurs semaines puis disparaissent. Ils ne sont pas retrouvés dans les organes, en particulier dans la moelle des os. La transmission échoue.

Chez la Souris blanche splénectomisée, la Bartonelle fut observée pour la première fois par Noguchi (1928) à New-York, et par la suite Dinger (1929) à Amsterdam, Lwoff et Provost (1929) à Paris ; H. Meyer (1929), V. Schilling (1929) à Berlin (11 sur 17) ; Eliot et Ford (1930) à Baltimore ; Schin (1930) à Keijo, Corée ; McCluskie et Niven (1934) à Glasgow. Des élevages

(1) « Le Rat noir, *M. rattus rattus* ».

(2) « *Rattus rattus* ».

négatifs ont été trouvés par Reitani (1929) ; Vassiliadis (1930) à Louvain ; Mc Cluskie et Niven (1934) à Glasgow ; Kirschner et Timmerman (1930) à Bandœng, Indes Néerlandaises.

La plupart des auteurs ne semblent pas croire qu'il y a lieu de séparer la Bartonelle de la Souris de celle du Rat. Seul V. Schilling (1929) a cru devoir en faire une espèce distincte : *B. muris musculi* var *albinoi*. Il n'est d'ailleurs pas exclu que les Bartonelles observées chez la Souris constituent des espèces ou des formes différentes.

Morphologie. — Noguchi (1928) décrit une Bartonelle identique à celle du Rat blanc, sauf qu'elle est *plus granuleuse et montre des formations perlées*. H. Meyer (1929) : elle est semblable à *B. muris* mais parfois un peu *plus longue* et montre plus fréquemment que celle du Rat des *formes annulaires* « *comme chez les Rats fortement anémiques* ». On peut évidemment se demander s'il ne s'agissait pas d'une infection mixte à *Eperythrozoon*, décrite l'année précédente par V. Schilling.

V. Schilling (1929) décrit des bâtonnets azurophiles, longs et grêles, qu'il eût pris, avec son assistant Braun, pour des *Erythrocontes*, s'il n'avait pas observé à côté d'eux de fins coccis et grains. L'auteur rapproche *B. muris musculi* de *B. canis*. McCluskie et Niven (1934) se rangent avec V. Schilling et notent que *B. muris musculi* est beaucoup plus fine que *B. muris*.

En dehors du sang, Dinger (1929) a vu les parasites dans la rate.

Etant donné le grand polymorphisme de *B. muris*, ces légères différences morphologiques ne nous semblent guère suffisantes pour créer une nouvelle espèce — elles sont d'ailleurs inférieures aux divergences entre différentes descriptions de *B. muris*. Il faudrait des expériences d'inoculation. Or, nous avons vu que la Souris est réceptive à *B. muris* (voir p. 30). D'autre part, Lwoff et Provost (1929) ont transmis au Rat la Bartonelle de la Souris et ont obtenu une maladie mortelle. Enfin, chez une Souris blanche splénectomisée depuis deux mois et demi et restée indemne, Dinger (1929) inocule la Bartonelle du Rat et trouve, à côté des formes habituelles, une forme plus volumineuse. Il se peut donc que la même espèce de Bartonelle prenne des aspects différents selon l'hôte qui l'héberge.

Après splénectomie, la durée de l'incubation est de 2 à 3 jours. (H. Meyer, 1929) un à deux jours (Lwoff et Vaucel), jusqu'à l'apparition du parasite. La durée de l'infection aiguë est de 14 jours (Meyer), 4 à 8 jours (L. et V.). Ces derniers auteurs ont observé une rechute du 3^e au 27^e jour, après guérison du premier accès.

H. Meyer (1929), V. Schilling (1929) trouvent le parasite non pathogène. D'après Eliot et Ford (1930), il « *semble être pathogène* ». Lwoff et Vaucel (1931), dans 4 cas étudiés, trouvent « *une anémie grave* ». McCluskie et Niven (1934) trouvent « *dans plusieurs cas* » une « *anémie grave, semblable à celle des Rats* ». Rappelons que l'on observe les mêmes variations de pathogénicité avec *B. muris ratti* inoculée à la Souris blanche (p. 30).

Toujours est-il que dans l'ensemble, la maladie est moins grave chez la Souris que chez le Rat — un fait qui peut s'expliquer par le plus grand développement probable du S. R. E. extra-splénique chez la Souris.

Pour Kikuth (1932), la Bartonelle ne confère aucune immunité.

Chez l'*animal non splénectomisé*, H. Meyer (1929) observe de temps à autre de rares Bartonelles. Lwoff et Provost (1929) inoculent à une Souris normale du sang d'un Chien renfermant *Schizotrypanum cruzi*. Le Chien avait été inoculé à partir d'un Triatome, après deux passages par le Rat. Remarquons qu'à ce moment une Bartonelle du Rat a pu s'introduire dans la souche. Quoi qu'il en soit, la Souris fait, à côté de la trypanosomose, une bartonellose intense seize jours après l'inoculation. Cette bartonellose est inoculée en série à un grand nombre de Souris normales (28 passages), sans perdre sa pathogénicité ; une goutte de sang diluée au 1/10.000^e suffit, (les symptômes et l'hématologie ne sont malheureusement pas décrits). L'évolution de la maladie devient « constante » à partir du 2^e passage : apparition du parasite le 2^e jour, une fois le 6^e ; l'acmé de l'infection est atteinte le 5^e ou 6^e jour, rarement le 9^e jour ; guérison en deux jours ; chez 5 Souris, infection faible pendant 3 à 4 jours. L'inoculation est positive au Rat blanc non splénectomisé (on ne sait pas s'il s'agit d'un élevage de Rats indemnes).

La guérison laisse une certaine immunité. Il n'y a jamais de rechutes. La réinfection est discrète — et ceci malgré la *disparition du virus*, au moins dans un cas (N^o 11), dont le sang, le onzième jour, n'est plus infectieux pour une Souris neuve normale, prouvée réceptive par une inoculation ultérieure d'une autre source. Or, 2 jours plus tard, c'est-à-dire le treizième jour, le N^o 11 inoculé, ne fait qu'une infection très discrète. Il y a là un fait du plus haut intérêt, car il est unique dans l'histoire des Bartonelles murines — l'immunité, *même relative, sans prémunition*. Rappelons pourtant que toutes ces expériences ont été faites sur des *animaux normaux*. Il y aurait lieu de contrôler la disparition du virus par une inoculation de contrôle à un animal splénectomisé et sûrement indemne.

Lwoff et Provost ont réussi la *culture* de cette souche de Bartonelles et ont obtenu trois passages sur *milieu de Noguchi* ; croissance en 14 jours, à 22° ou à 37°, et sur *N. N. N.*, croissance en 10 jours, à 22° ou à 37°. Le parasite en culture est identique à *B. bacilliformis* en culture, d'après la description de Noguchi, avec des formes mobiles et immobiles. Le 45^e jour la plupart des Bartonelles sont immobiles. L'innoculation de la culture produit une infection faible et ne laisse aucune immunité.

Les auteurs dénomment cette souche de Bartonelle *virus spontané*, le virus qui apparaît après splénectomie étant « *provoqué* ». Les deux virus ont la même morphologie, les mêmes rapports avec les hématies, la même pathogénicité et évolution, l'un chez la Souris normale, l'autre chez la Souris splénectomisée. Mais leur comportement diffère par rapport à l'*immunité*.

Une Souris non splenectomisée a fait une bartonellose (*virus spontané*) à laquelle elle survit. Après splénectomie l'animal fait un nouvel accès (donc à *virus provoqué*). D'autre part, un porteur sain (donc indemne de *virus spontané*) est splénectomisé. L'animal fait une bartonellose aiguë (*donc à virus provoqué*) 2 jours après la fin de l'accès, l'animal se montre résistant à l'inoculation de sang provenant d'une autre Souris splenectomisée et malade (c'est-à-dire de *virus provoqué*). Elle est réceptive au sang d'une Souris non-splectomisée et atteinte de bartonellose (c'est-à-dire du *virus spontané*).

De ces faits, les auteurs concluent que les deux virus ne confèrent pas d'immunité croisée l'un pour l'autre et sont donc deux races immulogiques.

Enfin, Lwoff et Vaucel (1931) observent dans une infection mixte de Bartonelle et d'Épérythrozoaire la transformation d'un virus provoqué, donc peu virulent, en virus spontané, c'est-à-dire très virulent. De ce fait et de l'exaltation des bartonelloses par la trypanosomose concomitante dans les cas de Mayer et Zeiss, de Lwoff et Provost, les auteurs concluent qu'un micro-organisme en « culture associée *in vivo* », est capable d'acquérir « par transfert » de nouvelles propriétés « antigéniques ».

Anatomie pathologique. Domagk et Kikuth (1933) trouvent les mêmes « nodules spléniques » et foyers de lymphocytes dans le foie que chez le Rat.

Hôte vecteur. Vaucel (1929) n'a jamais pu transmettre l'infection par la Puce *Ctenocephalus felis* placée sur la Souris ou broyée et inoculée. Les Bartonelles ne se sont jamais montrées sur des frottis de tube digestif de l'insecte.

La *thérapie stérilisante* est possible mais moins facile à obtenir que chez le Rat. Kikuth (1932) trouve un coefficient de 1 : 5 avec le 914 dans les cas les plus favorables. Domagk et Kikuth (1933) rapportent des succès avec des sels complexes d'arsenic et d'antimoine.

C. Animaux divers.

Chez *Lophuromys ansorgei* et *L. laticeps*, Schwetz (1933), à Stanleyville, a trouvé de rares Bartonelles avant splénectomie, après l'opération, une infection intense polymorphe avec anémie grave mais curable, à rechutes durant 75 jours, chez 4 animaux sur 13. Le même auteur ne trouve des Bartonelles qu'après splénectomie chez *Oenomys bacchante editus* (2 : 9), *Præomys jacksoni* (1 : 3) et *Arvicanthus striatus* (8 : 15), toutes font des anémies graves, la première, mortelle.

Chez le Hamster, Vassiliadis (1930), n'a pas trouvé de Bartonelles.

Chez 3 Hamsters chinois *Cricetulus griseus*, envoyés de Pékin à New York, Noguchi (1928) trouve uniquement après splénectomie une Bartonelle identique à celle du Rat.

Chez le Hamster nain, *Cricetulus griseus fumatus*, en Mandchourie, Lien-Teh et Jettmar (1930), trouvent une anémie variable, non mortelle, à rechutes, avec une Bartonelle morphologiquement identique à celle du Rat, associée à un Trypanosome.

Chez *Phodopus praedilectus*, les mêmes auteurs trouvent une Bartonelle plus fine. Pas d'altération du sang malgré une forte infestation.

Chez *Apodemus agrarius*, les mêmes trouvent une bartonellose mortelle dans la moitié des cas, associée à une trypanosomose.

Chez l'Ecureuil *Sciurus vulgaris*, à Pékin, Nauck (1927) trouve chez 12 animaux splénectomisés sur 20, un parasite apparaissant de 5 à 14 jours après l'opération. Les dimensions et la forme sont variables : anneaux, bâtonnets, virgules, colorés en rouge-violet par le Giemsa, qui rappelleraient le Piroplasma ou la Theilerie. Presque tous les globules rouges sont envahis. Les parasites se voient également dans le plasma. L'inoculation réussit à l'Ecureuil splénectomisé, échoue au Rat blanc. La culture n'a pas réussi. Nauck pense qu'il peut s'agir d'une Bartonelle.

Chez 5 Loirs (*Glis glis*) splénectomisés en hibernation, Kikuth (1931) trouve après incubation de 6 semaines, pendant laquelle les animaux perdent $\frac{1}{3}$ de leur poids, des Bartonelles morphologiquement très semblables au parasite de l'Ecureuil. 2 animaux présentent des Bartonelles pendant 3 ou 4 jours, suivis d'une disparition critique du parasite. L'un d'eux guérit, l'autre meurt d'une rechute deux semaines plus tard. Les animaux restants meurent tous d'une anémie progressive. Kikuth propose le nom de *B. glis glis*.

Chez le Cobaye non-splénectomisé, trypanosé et traité par le Bayer 205, Mayer et Zeiss (1920) trouvent des inclusions semblables à celles du Rat. L'animal fait une anémie grave.

Chez le Cobaye non-splénectomisé, bloqué avec du bleu de trypan et inoculé avec *Trypanosoma brucei*, Rybinsky (1929) décrit un parasite rond ou ovulaire, coloré en violet très foncé par le Giemsa, dont la taille est de 1-2 μ . Il propose le nom de *B. ukrainica*.

Chez le Cobaye intoxiqué par le plomb et inoculé avec le Staphylococque doré, Campanacci (1929), trouve une inclusion azurophile érythrocytaire, rappelant l'Erythroconte ou la Bartonelle : un bâtonnet rouge ou deux points rouges pourpre réunis par une ligne plus pâle. Ces corps se trouvent surtout dans les hématies hypochromes et plutôt au centre du globule.

Klein, Lopatizki et Solitermann (1930), chez le Cobaye splénectomisé, observent une Bartonelle morphologiquement identique à *B. muris*, accompagnée ou non d'une anémie fugace. Ils observent la contagion entre Cobayes et du Rat au Cobaye.

Schwetz (1934) trouve, chez le Cobaye avant et après splénectomie, des points, des mouchetures, des formes coccoides, des anneaux bleuâtres avec un point rouge. L'auteur pense qu'il s'agit des restes nucléaires décrits chez cet animal par Wenyon et Low (1914). Notons que chez le Rat, Schwetz

décrit des images dans des termes quasi-identiques et les dénomme : infection mixte (à Bartonelle et Epérythrozoaire) ou énigmatique.

Enfin, Noguchi (1928), à New-York, Schin, à Keija, Corée, n'ont pas vu de Bartonelles chez des Cobayes splénectomisés.

Pour les Bartonelles de *Arvicola arvalis* et de la Gerboise, voir les formes mixtes (p. 77).

Chez les Rongeurs splénectomisés suivants, des Bartonelles n'ont jamais été trouvées : le Lapin (Noguchi, 1928, Schin, 1930, Vassiliadis, 1930) ; Le Lérot *Myoxus nitella* (Vassiliadis, 1930) ; le Rat géant *Cricetomys gambianus* (Schwetz, 1934) ; *Citellus mongolicus ramosus*, *Meriones kurauchi*, *Dipus sowerbyi* (Lien-Teh et Jettmar, 1929-1930).

Vassiliadis, (1930) n'a pas vu des Bartonelles chez le Hérisson splénectomisé.

Chez le Singe de Java et chez *Macacus rhesus* splénectomisés Noguchi (1928) n'a pas trouvé de Bartonelles.

Chez le Rat marsupial *Metachirus opossum* et chez la Sarigue *Didelphys didelphys*, Regendanz et Kikuth (1928), au Brésil, trouvent, associée à une piroplasmose, une double infection latente activée par splénectomie : *Spirochaeta didelphys* et *Bartonella opossum n. sp.* Celle-ci est polymorphe : la plupart des éléments sont des cocci et des diplococques, plus rarement des bâtonnets ou des haltères. La taille est de $0\mu 1$ — $0\mu 2$. Le nombre est variable de 1 ou 2 par hématie, jusqu'à la recouvrir complètement. Chez *Metachirus* on ne voit guère que les formes rondes.

En Algérie, Donatien et Lestoquard (1934) trouvent chez un Taurillon venu de France et splénectomisé six mois après son arrivée, d'abord l'intensification d'une infection à *Theileria mutans*. 15 jours après l'opération, apparaît à côté de celle-ci, un autre parasite de l'érythrocyte, dont la morphologie rappelle celles de *B. muris* et de *B. canis*. Le nombre des éléments est de 1 à 20 par hématie, dont jusqu'à 20 % sont parasitées. Le virus, associé à *Th. dispar* et *Babesiella berbera* a pu être inoculé en série à plusieurs Bovins non splénectomisés, chez lesquels il pullule pendant 3 à 6 jours (moyenne 5) après une incubation de 14 à 53 jours. Par la suite, le parasite reste latent pendant au moins 8 mois. La splénectomie produit alors un accès aigu semblable au premier. Tout symptôme clinique fait défaut. La gonacrine, injectée 4 jours avant l'accès à la dose de 1 gramme est sans influence. Les auteurs proposent le nom de *B. bovis*.

En Palestine, Adler et Ellenbogen (1934), observent chez un Veau non splénectomisé, 13 jours après l'inoculation de *Theileria annulata*, des inclusions érythrocytaires, semblables à *B. muris*. Elles sont bacilliformes, jusqu'à 1μ de long. Elles sont rares : de 1 à 7 par globule, dans moins d'une hématie pour 1.000. Le parasite ne produit aucun symptôme appréciable. Les auteurs proposent le nom de *B. sergenti*.

D. La Bartonelle du Chien.

L'histoire de l'anémie post-splénectomique du Chien parcourt à peu près les mêmes étapes que celle du Rat.

Le Chien a longtemps été un des animaux préférés pour l'étude du métabolisme du fer et de la physiologie de la rate. Asher et ses collaborateurs Vogel, Takahoshi, etc., ont maintenu que la splénectomie produit constamment chez cette espèce une élimination exagérée du fer. En 1918, Pearce, Krumbhaar et Frazier observent que la splénectomie occasionne constamment chez le Chien une *anémie* d'intensité variable, pouvant atteindre 3.000.000 de globules rouges et 55 % d'hémoglobine, avec augmentation de la résistance globulaire. La moelle osseuse est rouge. On peut voir de l'érythrophagie par l'endothélium du foie. Contrairement à Asher, ces auteurs trouvent une *élimination* notablement *exagérée du fer uniquement dans les cas d'anémie grave*. Ils maintiennent que le trouble métabolique n'est pas causé directement par l'ablation de la rate, mais secondairement par l'intermédiaire de l'anémie qui fait suite à l'opération.

En 1929, Kikuth, à Hambourg, enlève la rate d'un chien atteint de piroplasmose chronique, qui venait du laboratoire de Mesnil à Paris. 6 jours après l'opération apparaissent dans les globules rouges des corps rappelant *B. muris* et surtout *B. bacilliformis*. L'auteur propose le nom de *B. canis*, avec la réserve qu'il peut s'agir de *B. bacilliformis* qui aurait pu être inoculé aux Chiens de Mesnil.

Cette découverte fut bientôt confirmée par Pérard (1929), opérant à Paris sur la souche de Chiens dont provenait l'animal de Kikuth. Ces animaux n'avaient jamais servi de sujet pour des expériences avec une Bartonelle quelconque. L'autonomie de la nouvelle espèce fut ainsi établie. Enfin Regendanz et Reichenow (1932) avec une seconde souche indépendante de Piroplasma, et apparue spontanément à Hambourg font une étude d'ensemble qui confirme la plupart des données de Kikuth et qui ajoute plusieurs nouveaux faits.

Wilson et Krumbhaar (1933) trouvent une anémie chez tous leurs Chiens splénectomisés. Or, l'examen attentif systématique du sang n'a jamais révélé de parasites. De ce fait et de la différence entre l'anémie de leurs Chiens et celle du Rat, les auteurs concluent que la Bartonelle ne joue aucun rôle dans la genèse de l'anémie qu'ils ont observée.

On voit que la question est encore confuse. Il n'est pas impossible qu'il s'agisse de phénomènes différents dans les différents cas, suivant la race du Chien, son état de santé préalable, son alimentation, etc.

L'anémie infectieuse du Chien. — L'incubation est de 6 jours après splénectomie (Kikuth, 1932), 8 à 10 jours (Pérard, 1929).

L'anémie est très variable — constante dans les cas de Kikuth, elle est

inconstante et le plus souvent modérée dans les cas de Regendanz et Reichenow. Ne pourrait-il pas s'agir de l'anémie modérée post-splénectomique de Pearce, Krumbhaar et Frazier, avec l'influence surajoutée et variable de la Bartonelle, qui expliquerait les cas graves, les rechutes, etc. ? Dans un cas pourtant non mortel, l'anémie atteint 1.600.000 de globules rouges (Regendanz et Reichenow). Dans la majorité des cas de Kikuth, l'hémoglobine tombe au tiers, quelquefois au cinquième. On voit des erythrocytes d'aspect lavé (Kikuth), des corps en croissant, des anneaux de Cabot, des corps de Jolly, une poly-chromatophilie intense, de très nombreux macroblastes. Kikuth trouve une leucocytose avec déviation à gauche de la formule d'Arneth. Dans la plupart des cas de Regendanz et Reichenow, la seule altération est un aspect « sphérique » des hématies.

L'anémie s'accompagne dans les cas graves, d'amaigrissement et de cachexie progressifs, de fièvre dépassant 40° (Kikuth, Pérard). Il est possible que cette forme grave soit en rapport avec l'infection mixte Bartonelle-Piroplasme (Regendanz et Reichenow).

La durée de l'accès aigu de bartonellose est de quelques jours. Il existe également des formes prolongées continues qui peuvent durer des mois.

Le plus souvent, la maladie évolue par une série de *rechutes* (jusqu'à 19 : Regendanz et Reichenow) plus ou moins prolongées (de un jour à plusieurs semaines) alternant avec des intervalles libres de deux à cinq jours ou, parfois, plus, pendant lesquels la présence des Bartonelles, non visibles dans le sang, peut être mise en évidence par l'inoculation. Les rechutes peuvent se prolonger pendant des mois.

Le Parasite, B. canis. — La Bartonelle du Chien est une des plus polymorphes : bâtonnets grêles, droits ou légèrement incurvés, haltères, cocci, grains, anneaux, diplococques, « formes complexes » ou chaînes qui semblent résulter de la division transverse d'un élément. Les chaînes peuvent être constituées uniquement d'une variété d'élément : bâtonnet ou diplococque bout à bout, grains, anneaux. D'autres fois elles sont mixtes et dans ce cas les grosses formes rondes sont au milieu, les grains ou bâtonnets aux extrémités. Le diamètre de la chaîne est au maximum au milieu, au niveau des formes rondes et en particulier des anneaux.

Regendanz et Reichenow pensent que les anneaux simples résultant des petits éléments par un processus de « gonflement », processus qui peut se voir à plusieurs stades dans une seule chaîne. Lorsque le gonflement s'étend à plusieurs éléments, un certain nombre sont expulsés de la chaîne, constituant des rangées parallèles ou des amas irréguliers qui se voient souvent à côté d'une chaîne. Les formes rondes volumineuses constituent des chaînes courtes, de 3 ou 4 éléments, et n'entrent pas dans la composition des chaînes longues ou annulaires.

Les chaînes peuvent être droites ou, plus souvent, incurvées, épousant la courbure du globule rouge auquel elles adhèrent. Elles peuvent être parfois ramifiées.

Jusqu'ici la morphologie est, à peu de chose près, la même que celle de *B. bacilliformis*. La Bartonelle du Chien prend, en outre, une disposition qui ne se voit dans aucune autre espèce. Les chaînes sont parfois elles-mêmes annulaires. Ces grands anneaux affectent trois dispositions suivant le rapport du plan de l'anneau à celui du disque de l'hématie. 1° L'anneau est plaqué excentriquement sur le globule rouge. 2° L'anneau décrit une ceinture enserrant les deux faces du globule. Ce sont les formes qui, en perspective, ressemblent à un archet de violon (Kikuth). 3° L'anneau, circulaire, est dans un plan perpendiculaire à celui de l'hématie, dont il n'épouse plus la surface. La plus grande partie de l'anneau se trouve dans le plasma, l'élément perce l'hématie en un point périphérique comme une boucle d'oreille perce le lobule — ou quelquefois même en deux points (Regendanz et Reichenow).

Comme on le conçoit, la taille est extrêmement variable. Les formes rondes simples varient de $1/2\mu$ (Pérard), $1/5\mu$ (Kikuth) à la limite de la visibilité, les bâtonnets simples sont longs de 1 à 1μ $1/2$ larges de $1/5\mu$, les formes composées, longues de 1 à 4μ (Pérard).

A l'état frais, les Bartonelles sont visibles par éclairage direct et surtout au champ noir. Elles sont immobiles. Elles se colorent nettement avec le bleu de méthylène vital.

Sur des préparations fixées, le Giemsa colore le parasite en rouge généralement intense, mais qui peut varier considérablement. Les formes rondes ne sont jamais aussi pâles que *Eperythrozoon* (voir p. 69). Le parasite est décoloré dans les méthodes de Gram et de Ziehl.

Les Bartonelles sont épérythrocytaires. Avant la terminaison de l'accès, elles se rassemblent en un amas excentrique sur le globule rouge et se voient nombreuses dans le plasma. Pérard trouve de 1 à 6 éléments par hématie parasitée.

Pérard signale une évolution particulière : au début et à la fin de l'accès, les parasites revêtent presque uniquement des formes rondes isolées.

Regendanz et Reichenow ne trouvent pas le parasite dans les organes.

Kikuth a pu filtrer la Bartonelle sur des bougies Berkefeld-N. C'est par ce moyen qu'il a pu éliminer le Piroplasma. Regendanz et Reichenow n'ont pas pu reproduire la filtration.

La culture n'a jamais réussi. Les milieux suivants ont été essayés, à 20° et à 37° ; milieux contenant du sérum de Chien splénectomisé (Kikuth) ; N. N. N., Noguchi pour les Leptospires (Pérard ; Regendanz et Reichenow) ; bouillon au sang, Chatton sous vaseline pour Trichomastix (Pérard).

La virulence du sang citraté ne résiste pas à trois jours de température de laboratoire, ou à six jours de glacière (Regendanz et Reichenow).

L'inoculation au Chien splénectomisé reproduit la maladie après une incubation de deux à quatre jours. Le Chien normal inoculé ne fait qu'une bartonellose discrète et fugace, sans anémie.

L'inoculation est négative aux animaux suivants splénectomisés et in-

demnes de Bartonelles : le Cobaye, le Rat, le Lapin, le Singe, *Cercopithecus sabaeus*. Au Chat splénectomisé elle échoue pour Kikuth, elle réussit pour Regendanz et Reichenow. Le Chat fait une infection semblable à celle du Chien. La maladie est transmissible en série chez le Chat. Chez cet animal, les formes rondes prédominent, le parasite a une préférence particulièrement marquée pour la périphérie de l'hématie. Les chaînes annulaires transfixantes sont plus fréquentes que chez le Chien.

La transmission par les Arthropodes a été étudiée par Regendanz et Reichenow. La transmission réussit en inoculant le broyat de Puces de Chien. Elle est négative par la piqûre de la Puce ou par l'injection de ses excréments ; par la piqûre ou l'inoculation de la Punaise ; des adultes, des nymphes de *Dermacentor reticulatus*, de *Ripicephalus sanguineus*, d'*Ornithodoros moubata*. Une seule fois, l'inoculation des tubes excréteurs de Malpighi d'une Tique a été positive. Les auteurs notent la grande ressemblance entre *B. canis* et les *symbionts* qui se trouvent dans l'organe en question.

La thérapie stérilisante est accomplie avec 15 mgs. de 914 par kilo de Chien. Des doses plus petites produisent un blanchiment transitoire.

DEUXIÈME PARTIE

LES EPERYTHROZOAIRE. LES FORMES MIXTES.

CHAPITRE I

LES EPÉRYTHROZOAIRE. EPERYTHROZON COCCOIDES CHEZ LA SOURIS BLANCHE

En 1928, V. Schilling décrit chez des Souris blanches splénectomisées et inoculées avec la Bartonelle du Rat, des corps d'aspect annulaire à la surface des hématies. Ayant retrouvé les mêmes objets chez une Souris non inoculée, il conclut qu'il ne s'agit pas d'une forme de *B. muris* mais d'une nouvelle espèce et propose le nom d'*Eperythrozon coccoides*. Presque en même temps, Dinger (1928) décrit chez la Souris splénectomisée des corps analogues auxquels il donne le nom de *Gyromorpha musculi* — un nom qui a la qualité d'être très descriptif mais qui doit, suivant les règles de nomenclature, tomber en synonymie.

Cette espèce a été retrouvée par plusieurs auteurs. En outre, cinq autres espèces ont été décrites.

Les caractères communs de toutes ces espèces peuvent être résumés ainsi : corps principalement coccoides, discoïdes et annulaires à la surface des hématies, quelquefois dans le plasma ; colorés en rouge pâle, par les dérivés du Romanowsky ; différenciation de chromatine et de cytoplasme exceptionnelle ; produisant des infections labiles, activées par splénectomie.

Comme dans la classification des Bartonelles, nous ferons deux groupes : le premier répond sûrement à la définition du genre. Au second, manque l'influence de la splénectomie.

Voici l'énumération des espèces :

Groupe I.

E. coccoides, V. Schilling (1928), chez la Souris blanche et chez quelques autres Rongeurs.

E. dispar, Bruynoghe et Vassiliadis, (1929), chez *Mus minutus* et *Arvicola arvalis*.

E. wenyoni, Adler et Ellenbogen (1924), chez les Bovins.

E. du Mouton. Du Toit *et al.* Laboratoire d'Onderstepoort, 1934.

Groupe II.

E. pere kropovi, Yakimoff, 1931, chez le Brochet, *Esox lucius*.

E. noguchii, Lwoff et Vaucel, 1931, chez l'Homme atteint de fièvre de Oroya et chez le Singe atteint expérimentalement de la même maladie. Description basée uniquement sur des images annulaires parmi les formes si variées représentées dans les micro-photographies non colorées de Noguchi et intitulées formes dégénératives de *B. bacilliformis*. Serait l'agent de la fièvre de Oroya, à l'exclusion des formes bacillaires, qui, elles, seraient l'agent de la verruga (1).

EPERYTHROZON COCCOIDES CHEZ LA SOURIS BLANCHE

A. Morphologie

Les Epérythrozoaires coccoïdes sont des éléments arrondis, assez uniformes, dont la majorité sont des *anneaux* nettement dessinés ou, plus exactement, d'après Schilling (1928), des *disques* circulaires *pleins*, mais plus réfringents et plus fortement colorés à la périphérie qu'au centre, d'où l'aspect annulaire. D'après Bruynoghe et Vassiliadis (1929) les disques ou éléments « coccoïdes » sont légèrement bi-concaves comme « de petits globules rouges » ; ils existerait en outre des anneaux vrais. Les anneaux sont quelquefois épaissis en un point ou même en deux, donnant alors des images bi-polaires (Dinger, 1928) et pouvant simuler des prolongements droits ou légèrement incurvés (Bruynoghe et Vassiliadis, 1929). Eliot et Ford (1930), décrivent des prolongements vrais rectilignes donnant avec l'anneau l'aspect en raquette de certains bacilles sporulés, ils figurent des anneaux portant deux prolongements polaires. McCluskie et Niven (1934), comparent ces prolongements à des flagelles et disent qu'ils ne se voient que sur des préparations bien colorées et ne se voient pas sur les formes annulaires.

Schilling (1928), Dinger (1928), Eliot et Ford (1930), McCluskie et Niven (1934) décrivent des aspects bacillaires qui ne sont que des anneaux vus de profil au bord de l'hématie, qu'ils peuvent entourer en partie ou entièrement d'une lisière d'éléments juxtaposés. Ces aspects peuvent être légèrement incurvés (Dinger). Bruynoghe et Vassiliadis (1929), Lwoff et Vaucel (1931) décrivent de vrais bâtonnets.

La multiplication semble se faire le plus souvent par *division binaire*, car on voit souvent de courtes séries ou petits amas d'éléments juxtaposés

(1) L'autonomie et le rôle pathogène exclusif de cette espèce ont été critiqués par Galliard (1933). Voir aussi p. 77.

dans un segment de l'érythrocyte (Schilling, 1928). D'après Bruynoghe et Vassiliadis (1929), les éléments en division sont de petits « coccoides » et prennent la forme annulaire en grandissant. Les bâtonnets seraient peut-être une étape de développement.

Dinger (1928), Eliot et Ford (1930), observent en outre des images de *bourgeonnement*, rappelant les levures. Lwoff et Vaucel (1931), décrivent à côté de la division banale, des formes hypertrophiées ou *plasmodiales géantes*, qui donnent par *bourgeonnement multipolaire simultané* les formes coccoides. Dans leurs figures, les plasmodies sont centrales, la majorité des formes rondes ou bacillaires périphériques.

A l'état frais, les Epérythrozoaires sont bien visibles sur le fond noir. Ils ne montrent aucune motilité propre, uniquement des mouvements browniens.

Le crésyl bleu ou l'azur II supra-vitaux ne les colorent pas (Dinger, 1929). Fixé, le parasite se colore en *rouge pâle* ou en *rose* par le Giemsa (V. Schilling, 1928 ; Dinger, 1928), en rouge bleuâtre par le Giemsa ou le Wright (Eliot et Ford, 1930), en bleu-violet par les dérivés du Romanowky (McCluskie et Niven, 1934). Il se colore moyennement par le Manson, bien par la fuch-sine basique aqueuse, faiblement par le Neisser et par l'hématoxyline de Heidenhain, nullement par celle de Böhmer, la méthode de Bollinger ne montre pas de capsule ; il est Gram négatif (Dinger, 1929). Bruynoghe et Vassiliadis (1929), recommandent le bleu de méthylène et le bleu Borrel-éosine. Lwoff et Vaucel (1931), trouvent, par les dérivés du Romanowsky, une sphérule chromatode en pourpre assez intense, nettement visible, malgré sa petite taille, sur le fond bleu plus clair. La sphérule semble répondre à l'épaississement polaire. Schilling signale des formes « coccoides » (discoides) pâles ou non colorées. Il remarque que les éléments marginaux vus de profil sont plus fortement colorés (en pourpre) que les disques vus de face.

La *taille* est de $1\frac{1}{2}\mu$ à 1μ (Dinger, 1928), $1\frac{1}{2}\mu$ à 1μ 4, avec une moyenne de 0μ 7 (Bruynoghe et Vassiliadis, 1929), $1\frac{1}{2}\mu$ à 0μ 7 (Eliot et Ford, 1930), 1 à 2μ (McCluskie et Niven, 1934). La zone incolore centrale constitue à peu près les $\frac{4}{5}$ du disque (Dinger, 1928).

L'Epérythrozoaire se trouve *libre dans le plasma* ou *sur les hématies*. La plupart des auteurs ont noté une préférence constante pour les globules polychromatophiles et, parmi ceux-ci, V. Schilling signale une préférence pour les « mégalo-cytes ». Presque tous les auteurs s'accordent sur le *siège superficiel* des parasites, qui décrivent toujours une certaine saillie à la surface du globule. Les Epérythrozoaires semblent être souvent balayés de la surface de l'hématie lorsqu'on fait le frottis et surtout à la fin du frottis — ce qui explique peut-être la rareté relative avec laquelle on les trouve sur les faces des globules à ce niveau du frottis et, jusqu'à un certain point, leur présence entre les globules « dans le plasma ». Dinger signale que l'on peut voir sur certains globules, surtout à la fin du frottis, de petites zones

pâles qui doivent répondre aux parasites arrachés. Ailleurs, et surtout au début du frottis, on voit les parasites disséminés à peu près indifféremment sur toute la surface. On peut voir un amas de parasites dépassant en partie le bord du globule, comme si on l'avait surpris au moment d'être enlevé de la surface. Enfin, V. Schilling (1928), trouve les hématies parasitées particulièrement fragiles et facilement lésées par le frottis.

Les éléments marginaux libérés ne sont plus vus de profil et reprennent alors l'aspect en disque.

Lwoff et Vauzel pensent que les Epérythrozoaires, superficiels au début, s'enfoncent souvent plus ou moins profondément dans l'hématie. Quelquefois tout l'élément a pénétré, seulement un bout affleure la surface. C'est quelquefois le granule chromatoïde qui pénètre le premier, quelquefois le pôle opposé. Si les hématies parasitées sont souvent polychromatophiles et hypertrophiées, c'est qu'elles ont été lésées par l'action des parasites, qui « se nourrissent certainement de leur substance ».

Au début de l'infection, seules les hématies polychromatophiles sont parasitées et elles le sont toutes (Lwoff et Vauzel, 1931).

Enfin, McCluskie et Niven (1934), pensent que des éléments qui semblent être à l'intérieur de l'hématie peuvent en réalité se trouver à la surface inférieure.

L'Epérythrozoaire a été trouvé en petit nombre dans la rate (Dinger, 1929) mais pas dans les autres organes (V. Schilling, 1928). Eliot et Ford (1930), n'ont pas pu confirmer l'observation de Dinger.

B. La Culture

Dinger (1930), a obtenu une fois un résultat douteux sur un milieu au blanc d'œuf coagulé dans le liquide de Locke, avec 15 à 20 % de sérum de Lapin additionné de sang frais de Chèvre, Rat ou Lapin. Il n'a jamais vu d'Epérythrozoaires sur des frottis de la culture, mais l'inoculation du 3^e repiquage fut positive à la Souris splénectomisée.

Sur tous les autres milieux, les tentatives ont toujours échoué : Gélose au sang de Rat, Chèvre ou de Lapin ; sérum humain avec Ringer sur œuf coagulé oblique (milieu pour amibes) ; sérum de Chèvre ou de Lapin demi-coagulé avec morceau de blanc d'œuf coagulé ; gélose au sang glucosé ; bouillon peptoné à 8 % de Schottmüller (Dinger, 1929) ; « milieux au sang ou au sérum » (Eliot et Ford, 1930) ; gélose ordinaire, gélose au sang, gélose-ascite et d'autres (Bruynoghe et Vassiliadis, 1929) ; Noguchi pour Leptospire, milieux de Wenyon avec extraits d'organes de Souris ou de Rat, en aérobie et en anaérobie (McCluskie et Niven, 1934).

C. Evolution.

Le parasite peut se voir *avant la splénectomie*, quoique rarement, d'une manière fugace et en très petit nombre (V. Schilling, 1928 : un élément sur un globule rouge çà et là). Il s'agit toujours de formes annulaires. Dans des conditions spéciales (bartonellose concomitante) ; Lwoff et Vaucel (1931) ont vu une infection massive chez la Souris normale (voir p. 60).

Dans la *rate* d'animaux en *infection latente*, Dinger (1929) a trouvé les mêmes phénomènes que dans la bartonellose latente : érythrophagie et sidérose des cellules R. E.

Après splénectomie, l'incubation est d'une durée assez variable : 2 à 19 jours (V. Schilling, 1928), 2 jours, rarement 3 ou 4 (Dinger, 1929), 1 à 7 jours, le plus souvent 1 à 2 (Bruynoghe et Vassiliadis), 2 à 4 jours (Eliot et Ford, 1930).

D'abord rares — un sur des globules rouges isolés, les parasites se multiplient rapidement. En 24 heures de 1/20 à 1/30 des hématies sont atteintes (Dinger, 1929). Encore un à deux jours et les parasites sont très abondants. Ils se trouvent sur tous les globules rouges, dont certains peuvent être entièrement recouverts. Après deux ou trois jours, les parasites disparaissent ou deviennent très rares.

De petites rechutes de durée variable se produisent à des intervalles irréguliers pendant 3, 4, 6 mois, mais les parasites ne sont jamais aussi abondants que lors du premier accès. Entre les rechutes, ils sont généralement encore visibles, mais en très petit nombre.

Enfin, les parasites semblent disparaître du sang circulant.

D. Clinique et hématologie

L'infestation ne semble produire aucun trouble de l'état général, aucune perte de poids.

De la grande proposition de parasites libres au début de l'infestation, V. Schilling (1928) suppose qu'il se produit une lyse d'un certain nombre d'hématies. Dinger (1929) ne trouve aucune donnée à l'appui de cette hypothèse et pense que le parasite débute dans le plasma pour s'attacher ultérieurement aux hématies. McCluskie et Niven (1934) ont l'impression que, lorsque les parasites recouvrent l'hématie, la substance de celle-ci est dissoute. Ces auteurs trouvent une anémie modérée avec 5.000.000 de globules rouges (contre 6.500.000 normalement) et 80 % d'hémoglobine et une augmentation des réticulocytes. Ils pensent non seulement que le parasite préfère les hématies polychromatophiles, mais également que sous son influence, les hématies deviennent polychromatophiles — une hypothèse qui s'accorde avec celle de Lwoff et Vaucel (1931). Cependant, tous les autres

auteurs ont trouvé les chiffres érythrocytaires intacts. Dinger (1929) ; Eliot et Ford (1930) ne trouvent pour toute altération sanguine qu'une augmentation du nombre des hématies polychromatophiles, et, pendant l'accès aigu, une légère leucocytose avec polynucléose neutrophile et monocytose. Dinger trouve en outre une éosinophilie initiale qu'Eliot et Ford ne retrouvent pas. McCluskie et Niven (1934) ne rencontrent jamais de leucocytose. V. Schilling (1928), Bruynoghe et Vassiliadis (1929) n'ont observé aucune altération du sang. Enfin Schilling (1928), McCluskie et Niven (1934) ne trouvent aucune lésion anatomique.

Des déviations aussi discrètes et inconstantes ne dépassent que de bien peu les limites de l'erreur expérimentale et peuvent être d'autre part, envisagées comme la conséquence directe de la splénectomie. Il serait intéressant de comparer l'effet de l'opération chez la Souris blanche parasitée et chez le sujet sûrement indemne.

E. Epidémiologie

L'*E. coccoïde* de la Souris blanche a été trouvé dans des parties du monde assez éloignées l'une de l'autre pour laisser supposer que sa *distribution géographique* est très étendue. Il a été trouvé à Berlin (V. Schilling, 1928), Hambourg chez près de 100 % des souris (Kikuth, 1932), Amsterdam (Dinger, 1928), Louvain (Bruynoghe et Vassiliadis, 1929), Paris (Pérard, 1929, Lwoff et Vaucel, 1930), Glasgow 50 % (McCluskie et Niven, 1934), Baltimore (Eliot et Ford, 1930).

Dinger (1929) a trouvé dans son laboratoire toutes les Souris parasitées, sauf celles provenant d'une cuve, sans qu'il put expliquer ce phénomène. Il entreprit des expériences de *contagion*, 7 Souris de la cuve indemne, dont 5 splénectomisées et 2 normales, furent mises avec des Souris normales de souche infestée, dans une cage trop petite pour ses occupants, assurant ainsi un bon contact. Les deux Souris splénectomisées restèrent indemnes pendant 3 mois d'observation. Des 5 normales splénectomisées après trois mois et demi et quatre mois et demi, 4 étaient positives. McCluskie et Niven (1934) n'obtiennent pas de contagion pendant 3 mois d'observation chez une Souris splénectomisée indemne mise avec une Souris splénectomisée, parasitée et examinée tous les jours.

La *transmission héréditaire* ne semble pas jouer un rôle d'après Dinger (1929) qui trouve 3 Souriceaux (provenant d'une cuve où tous les adultes sont parasités) âgés de trois semaines et splénectomisés, indemnes.

F. Inoculation.

Le sang est infectant pendant les accès et dans les périodes latentes, avant ou après splénectomie, même lorsque le parasite ne se voit pas. Une goutte de sang suffit. L'émulsion de rate est également infectante.

Chez la Souris splénectomisée indemne (V. Schilling, 1928, Dinger, 1929) ou guérie par le traitement arsenical (Bruynoghe et Vassiliadis, 1929), l'inoculation reproduit la parasitose spontanée.

Chez la Souris parasitée, l'inoculation n'a aucune influence (Dinger, 1929).

L'inoculation à une Souris sauvage splénectomisée et indemne, de broyat de deux Poux et d'une Puce d'une Souris blanche splénectomisée et parasitée est restée négative (Bruynoghe et Vassiliadis, 1929).

Eliot et Ford (1930) n'ont aucun succès dans leurs tentatives de transmission par le Pou du Rat. Ils n'ont pas pu obtenir des Poux de la Souris.

L'inoculation à d'autres animaux donne des résultats disparates : positive chez le Rat sauvage (Dinger, 1929) ; chez le Rat blanc (Eliot et Ford, 1930 ; Kikuth, 1932), négative chez le même animal (McCluskie et Niven, 1934) ; positive chez le Lapin qui, une fois guéri, est réfractaire, mais dont le sérum ne protège pas la Souris (Bruynoghe et Vassiliadis, 1929). Enfin, d'après ces derniers auteurs, l'Epérythrozoaire coccioïde est inoculable réciproquement entre tous les Rongeurs suivants : Souris blanche et sauvage, Mulot, Rat blanc, Rat gris ; il n'est pas inoculable à la Souris naine *M. minutus* ni au Campagnol *Arvicola arvalis* (voir *E. dispar*, p. 75).

Kikuth (1932) ne réussit pas la transmission au Chien ou au Lapin.

G. Immunité et thérapie

Bruynoghe et Vassiliadis (1929) trouvent une immunité pour la même espèce de parasite (voir p. 75). La non-receptivité semble dépendre des mêmes conditions que pour la bartonellose.

Le rôle de la rate semble être du même ordre. Ici, encore plus, que dans la bartonellose, on voit que la fonction de défense de la rate s'exerce non pas sur l'anémie, puisqu'il n'y en a pas, mais uniquement sur la *multiplication du parasite*.

La splénectomie partielle (Bruynoghe et Vassiliadis, 1929) la ligature du pédicule splénique (les mêmes et Dinger, 1929) sont l'égale de l'ablation totale. L'injection d'une suspension de rate est sans effet (Dinger ; Bruynoghe et Vassiliadis).

La thérapie est la même que dans la bartonellose, avec le même effet stérilisant, par le 914 à la dose de 2 mg. 1/2, 2 mg 1/2 de sulfarsénol, 2 cgr. de tryparsamide ne procurent qu'une rémission passagère (Bruynoghe et Vassiliadis, 1929).

H. Chez d'autres animaux

E. coccoides a été retrouvé chez les Rongeurs suivants : chez la Souris sauvage (*Mus musculus*), Bruynoghe et Vassiliadis, (1929), à Louvain trouvent le même parasite et Vassiliadis (1934) le retrouve à Suez chez

4 Souris. Galli-Vallerio (1931), en Suisse, chez une Souris, trouve, deux jours après splénectomie, des parasites en disque qui persistent 10 jours. 9 mois plus tard, rechute mortelle, et c'est le seul cas d'infection mortelle par *E. coccoides* pur que nous ayons rencontré.

Chez le Rat gris, *Mus decumanus* et le Mulot *Mus sylvaticus* par Bruynoghe et Vassiliadis (1929). Vassiliadis (1934) ne l'a pas trouvé chez *M. decumanus* à Suez.

Chez le Rat gris *Rattus rattus frugivorus* 1 : 33 et chez *Rattus rattus* 1 : 43, à Stanleyville (Schwetz, 1933). Chez *R. rattus*, cet auteur trouve surtout des formes pleines. L'incubation est de 28 jours, l'infestation de 4 jours.

Chez les suivants, *E. coccoides* n'a pas été trouvé : le Rat blanc (V. Schilling, 1928 ; Dinger, 1929 ; Bruynoghe et Vassiliadis, 1929) ; le Rat noir, *Mus rattus* (Bruynoghe et Vassiliadis, 1929 ; Vassiliadis, 1934) ; *Mus norvegicus* (Vassiliadis, 1934), le Cobaye (Dinger, 1929) ; le Lapin (Vassiliadis, 1930).

Bruynoghe et Vassiliadis (1929) ont réussi à transmettre l'*E. coccoides* d'un Rat blanc (inoculé) à un autre Rat blanc et à un Mulot splénectomisé et indemne, en plaçant sur ces derniers animaux des Poux recueillis sur le premier Rat.

CHAPITRE II

LES AUTRES EPÉRYTHROZOAIRES

E. dispar

En 1929, Bruynoghe et Vassiliadis trouvent, à Louvain, un Epérythrozoaire chez la Souris naine *Mus minutus* et chez le Campagnol *Arvicola arvalis*. Chez celui-ci le parasite est presque uniformément discoïde, c'est-à-dire *plein*, très rarement annulaire. Chez la première, les anneaux sont un peu plus fréquents et les éléments un peu plus volumineux. Chez les deux, il montre moins d'affinité pour les globules que le parasite de la Souris blanche. Il se colore parfois un peu plus fortement que celui-ci, tout au moins chez le Campagnol.

Les auteurs ont séparé cette espèce avant tout à cause de son affinité limitée à certains hôtes et ses propriétés immunologiques. Ils ont trouvé que le parasite du Campagnol et de la Souris naine ne peut pas être inoculé à la Souris blanche, la Souris sauvage, le Rat blanc, le Rat gris *M. decumanus*, le Mulot *M. sylvaticus*, et inversement. L'E. de chaque groupe de Rongeurs confère à ses hôtes une immunité contre sa propre réinoculation et non contre celle de l'E. de l'autre groupe. C'est ainsi qu'une Souris naine splénectomisée et indemne est réfractaire à l'inoculation de l'*E. coccoides* du Rat, alors que par la suite la même Souris se montre réceptive à l'E. d'une autre Souris naine ou du Campagnol. Après cette dernière inoculation, elle devient réfractaire à l'E. de son propre groupe.

Bruynoghe et Vassiliadis dénomment *E. dispar* le parasite de *M. minutus* et de *A. arvalis*, réservant le nom d'*E. coccoides* à celui des Souris, des Rats et du Mulot.

Ces auteurs ont montré cependant qu'il existe une certaine parenté immunologique entre les deux espèces. Le Lapin splénectomisé et indemne, après inoculation de l'une ou l'autre des espèces, est réfractaire pour les deux.

Vassiliadis (1934) trouve à Suez, chez 4 *Mus acomys* sur 5 splénectomisés, un parasite morphologiquement identique à *E. dispar* et non inoculable à *M. norvegicus* ou à la Souris.

E. wenyonii

Adler et Ellenbogen (1934), en Palestine, trouvent chez un Veau arabe âgée de 9 mois, inoculé avec *Theileria annulata* et splénectomisé un mois plus tard, un parasite très semblable à *E. coccoides*. Contrairement à celui-ci, il semble jouer un rôle pathogène important, tout au moins en association avec *Theileria annulata*.

Sa morphologie est, à peu de chose près, celle de *E. coccoides*. Les différences sont la coloration un peu plus pâle, l'abondance des parasites (jusqu'à 50 ou 60 sur une hématie) et leur présence en amas dans quelques grands mononucléaires. Jusqu'à 90 % des hématies peuvent être parasitées. La taille est de $0\ \mu\ 2$ à $1\ \mu\ 5$. La multiplication se fait par bourgeonnement et par scissiparité.

Le parasite a été observé chez 2 Veaux ; chez le premier, spontanément, chez le second, après inoculation. Les deux étaient porteurs de Theileries, le second en outre de *Anaplasma marginale*.

L'incubation, de la splénectomie à l'apparition du parasite, est de deux jours dans le premier cas, de 38 dans le second.

Dans le premier cas, avant l'apparition de *E. wenyonii*, la Theileriose est restée sans symptômes, même après splénectomie — comme, d'ailleurs, chez d'autres Veaux splénectomisés et indemnes d'E. 5 jours après l'apparition de *E. wenyonii*, le Veau fait de la fièvre (40° - $40^{\circ}6$) qui persiste pendant 6 jours, une anémie légère (chute des hématies de 4.800.000 à 4.000.000) avec anisocytose marquée (hématies de 4 à $9\ \mu$ de diamètre), ponctuation basophile et érythrophagie. 13 jours après son apparition, l'*Eperythrozoon* disparaît et tout rentre en ordre.

Dans le deuxième cas, l'*Eperythrozoon* fut précédé et accompagné d'une anaplasmose avec anémie grave.

Eperythrozooaire du Mouton

En 1934, Du Toit et ses collègues du laboratoire d'Onderstepoort ont décrit un *Eperythrozoon* du Mouton trouvé chez un animal ayant servi pour des expériences sur l'*heartwater* et ensuite splénectomisé.

Sa morphologie est semblable à celle d'*Eperythrozoon coccoides*.

Le sang est infectieux et l'inoculation sous-cutanée de sang à deux Moutons non splénectomisés a été suivie de l'apparition du parasite dans le sang.

Dix passages en série ont pu être effectués. L'injection d'organes donne le même résultat.

La maladie débute après une incubation de 4 à 5 jours. Les symptômes cardinaux sont la fièvre et l'anémie grave. La mortalité est élevée.

CHAPITRE III

FORMES QUI PARTAGENT LES CARACTÈRES DE *BARTONELLA* ET DE *EPÉRYTHROZOON*. FORMES DIFFICILES A CLASSER.

Nous avons insisté sur le grand polymorphisme de toutes les Bartonelles, en particulier après splénectomie. Nous avons vu que les Epérythrozoaires, au contraire, sont relativement uniformes. Les formes rondes existent à côté des bâtonnets dans toutes les espèces de Bartonelles. Dans certaines, la grande proportion, voire la prédominance de formes rondes et en particulier la présence d'anneaux font penser qu'il peut s'agir d'une infection mixte. C'est le cas de la B. de l'Ecureuil, de *B. glis glis*, de *B. opossum*, de *B. bacilliformis* et surtout de *B. canis*. Néanmoins, la plupart des auteurs pensent que ces cas entrent dans les limites du polymorphisme bartonellien et que les formes rondes se distinguent d'*Eperythroozoon* par la plus grande intensité de leur azurophilie et par leur préférence pour les hématies orthochromatophiles (1). Il faut avouer que ces caractères purement morphologiques ne semblent guère suffisants pour établir une différence d'espèce. Les auteurs qui ont étudié *B. canis* ont noté, en outre, des aspects qui semblent démontrer la métamorphose de formes bacillaires en cocci et anneaux et ils n'ont pas manqué de suggérer que le même fait explique le polymorphisme de *B. bacilliformis*.

Par contre, dans les variétés que nous allons décrire, les formes rondes ne se distinguent pas suffisamment d'*E.* pour permettre de se prononcer.

Parasite du Campagnol Arvicola arvalis.

En 1927, près de Potsdam, Zuelzer trouve dans le sang d'*A. arvalis* non splénectomisée des corps très polymorphes dont *quelques-uns sont annulaires*. La taille est de $0\ \mu\ 2$ à $0\ \mu\ 3$. Ils sont isolés ou réunis en petits amas sur les hématies ou dans le plasma. Leur nombre peut atteindre 22 par hématie parasitée. L'inoculation est négative au Rat, à la Souris, à la Marmotte, mais

(1) Nous verrons plus loin (p. 82) d'après nos recherches personnelles ce qu'il faut penser de ce critère.

positive au Chien. La Bartonelle du Chien n'ayant pas encore été décrite, l'auteur ne semble pas avoir déterminé si le Chien était préalablement indemne.

En 1932, chez *A. arvalis* splénectomisée, Kikuth trouve d'abord une prédominance des formes en anneaux, puis, plus tard, avec la multiplication des parasites, presque uniquement des formes bacillaires rappelant *B. muris*. Rappelons que Pérard a noté la même séquence chez le Chien, sans conclure à une infection mixte. Chez le Campagnol, Kikuth observe une certaine inégalité de coloration des éléments, certains se teignant en rouge intense, et l'absence de préférence régulière pour les hématies polychromatophiles. L'animal présente une anémie grave, à rechutes, parfois mortelle avec tous les caractères hématologiques de la bartonellose murine, y compris l'érythrophagie. *L'inoculation à la Souris blanche splénectomisée ne donne que des Eperythrozaires*, sans formes bacillaires et sans anémie. Rappelons que d'après Bruynoghe et Vassiliadis (1929), l'Éperythrozoaire du Campagnol n'est pas inoculable à la Souris.

Chez la Gerboise splénectomisée, Kikuth (1932) trouve un micro-organisme identique à celui du Campagnol, doué de la même pathogénicité. L'auteur conclue qu'il s'agit d'une infection mixte.

En 1928, au Caire, Shousha et Aly avaient observé chez la Gerboise jeune non splénectomisée une anémie grave, mortelle, sans leucocytose, avec des corps bacilliformes longs de $1\ \mu\ 1/2$ à $2\ \mu$, larges de $1/4\ \mu$, colorés par le Giemsa et le Leishman en bleu-pourpre dans les globules, en rouge dans le plasma. Leur nombre atteint 20 par hématie parasitée. On voit qu'il semble s'agir d'une bartonellose de primo-infection et on peut se demander si la splénectomie n'aurait pas donné lieu à une variété de formes.

Chez le Rat gris, *Rattus rattus frugivorus*, chez le Rat sauvage, et chez la Souris sauvage splénectomisés, Schwetz (1933) a observé des parasites extrêmement variés et a posé le problème sans le résoudre de la parenté de ces formes avec *Bartonella* et *Eperythrozoon*.

À côté des points, des lignes, des haltères, des diplocoques, des cocco-bacilles, des gros bacilles marginaux — qui répondent à la description habituelle que cet auteur donne de *B.* — il s'agit de gros cocci en chapelets, d'anneaux pâles dispersés ou groupés en plusieurs rangées, de disques ou plutôt de demi-disques marginaux plus fortement colorés, de grosses virgules, des anneaux avec queue et des *mouchetures*. L'auteur insiste sur cette dernière forme, qui serait peut-être une espèce distincte d'Éperythrozoaire. Ce sont des corps ronds ou ovalaires discoïdes, pleins, se colorant uniformément en *rouge-terne*, de dimensions assez variables. Quelquefois une petite moucheture est accolée au bord d'une grande et alors la grande peut être colorée en bleu, la petite en rouge. Parfois il y a peu de différence entre un Éperythrozoaire plein et une moucheture.

L'infection s'accompagne d'une anémie de type bartonellien et évolue par une série de rechutes.

Dans les cas où des parasites sont visibles avant splénectomie, ce sont à peu près uniquement des points ou de petits cocci et des lignes d'une grande finesse.

Malgré l'aspect d'une infection mixte, l'auteur rejette cette hypothèse et conclut qu'il s'agit d'une seule espèce d'un grand polymorphisme, pour les raisons suivantes :

1° Les formes changent chez le même sujet — un jour on ne voit que des mouchetures, le lendemain des lignes, etc.

2° L'inoculation d'un animal à un autre entraîne des changements de formes.

Enfin, il insiste sur les difficultés d'interprétation. Des différences de forme peuvent n'être qu'apparentes et disparaître lorsqu'on passe d'un grossissement à un autre.

Schwetz conclut que ce parasite appartient probablement à une nouvelle espèce, proche de *Bartonella* et d'*Eperythrozoon*, à laquelle il ne donne pas de nom, car « la limite plus ou moins exacte entre ces deux affections reste encore à établir, de même que la classification des *Eperythrozoon* ».

Bertarellia leptodactyli

En 1930, à Sao-Paulo, Carini trouve dans le sang de la Grenouille *Leptodactylus pentadactylus*, à l'intérieur du cytoplasme des hématies, de petits corps annulaires, ronds ou ovalaires, d'un diamètre de 1 à 2 μ , réfringents et visibles à l'état frais. Ils se colorent en bleu avec le Giemsa et peuvent montrer un granule plus intensément coloré.

Les méthodes vitales donnent de bonnes images : bleu Nil, rouge neutre. Les bleus de crésyl, de toluidine et de méthylène donnent des teintes métachromatiques. Les éléments les plus gros ont une partie colorée en rose qui contient un granule bleu foncé doué de mouvements assez vifs à l'intérieur de la partie rose. Les corpuscules sont entourés d'une zone circulaire pâle. Un grand et un petit corpuscule sont souvent juxtaposés.

Chez la Grenouille non splénectomisée le nombre des corpuscules est restreint — 1 à 2 dans une hématie. Les globules parasités sont inaltérés et l'animal ne présente aucun trouble.

Après splénectomie, les corpuscules se multiplient (jusqu'à 20-30 par hématie), augmentant de volume, deviennent difficilement colorables et très polymorphes : biscuit, haltère, filament, bâtonnet, formes trilobées. A l'état frais, leurs mouvements entraînent des *changements de forme*, par exemple un bâtonnet se transforme en une sphère ou inversement. *L'animal se cachectise et meurt*. Le nombre de corpuscules continue à augmenter après la mort. Cependant, le rôle spécifique de la rate n'est pas établi, car la même évolution peut se produire à la suite d'une blessure grave quelconque.

L'auteur pense que ces corpuscules sont de même nature que les corpuscules paranucléaires de Laveran (1903) et de Billet (1904) chez la Tarente. Il les distingue des inclusions qu'il a décrites en 1910 chez *L. ocellatus* et de *Bartonella ranarum* Cunha et Muniz, (1926). Les corpuscules auraient des analogies à *Bartonella*, *Eperythrozoon*, *Grahamella*, *Aegyptianella*, *Anaplasma*, mais ne seraient assimilables à aucun de ces genres. Carini conclut qu'il s'agit d'un nouveau genre.

TROISIÈME PARTIE

EXPÉRIENCES

CHAPITRE PREMIER

EPERYTHROZON COCCOIDES.

Nous avons vu, après avoir parcouru la littérature accumulée dans les sept ans depuis la découverte d'*Eperythrozoon coccoides*, qu'il reste encore à élucider des problèmes en rapport avec son évolution et ses caractères biologiques.

Nous nous sommes attachés dans le travail actuel à la solution de certains problèmes de transmission, morphologie, étiologie et des caractères *in vitro* du parasite.

Depuis 1931, quand nous étions chargé de fournir des Protozoaires sanguicoles aux élèves qui se perfectionnent en Parasitologie, nous avons été frappé par la constance de l'infection latente à *Eperythrozoon coccoides* chez les Souris du laboratoire de Parasitologie. Grâce à l'extrême obligeance de Notre Maître, M. le Professeur Brumpt, nous avons pu profiter de cette intéressante souche pour faire notre travail.

En effet, toutes les Souris provenant des élevages du laboratoire de Parasitologie sont des porteurs latents. Pendant 4 ans nous avons splénectomisé une quinzaine de Souris pour des raisons diverses, et pour ce travail une dizaine. Toutes étaient parasitées.

A. Morphologie.

A. Certains auteurs décrivent DEUX FORMES d'*Eperythrozoon coccoides* :

1° De gros anneaux ou disques.

2° De fins éléments bacillaires ou granuleux.

Les seconds seraient des FORMES JEUNES et prendraient, en grandissant,

les caractères des premiers. Sur des frottis colorés par le May-Grünwald Giemsa, nous avons vu des formes de même ordre, mais dans notre cas leur comportement ne se prête pas à une interprétation univoque quant à leur nature et leur évolution.

1° Chez nos Souris splénectomisées le parasite sous sa forme typique, coloré en rouge pâle est annulaire avec un diamètre d'environ $1\ \mu$. On peut constater des formes avec queue, des formes ovoïdes, probablement étirées pendant la confection des frottis et des formes en bâtonnets dont la longueur est égale au diamètre des formes annulaires et qui ne sont probablement autres que des parasites vus de profil. Ces dernières formes sont surtout fréquentes au niveau de la circonférence des globules rouges où parfois, dans les infections intenses, elles arrivent à encercler complètement les globules. Le parasite se trouve moins fréquemment dans le plasma qu'au niveau des globules rouges.

2° En même temps qu'apparaissent les formes annulaires, on trouve des fins bâtonnets de $1-3\ \mu$ sur $0\ \mu\ 1-0\ \mu\ 3$ et des granulations de $0\ \mu\ 1$ isolés ou alignés, colorés comme les éléments typiques.

Si nous avons vu ces éléments fins au commencement et pendant toute la période de l'infection, ils sont morphologiquement identiques à des éléments retrouvés chez des Souris splénectomisées n'ayant aucune infection et chez des Souris non splénectomisées en état d'infection latente. Or, l'*Eperythrozoon coccoides* partage les affinités tinctoriales de maints éléments, parasitaires ou non, qui peuvent se voir dans le sang des Rongeurs. Il nous semble donc, qu'en l'absence d'un critère morphologique sûr, l'on ne peut pas se prononcer sur la filiation de ses éléments.

B. Tous les auteurs ont cité une PRÉDILECTION POUR LES HÉMATIES POLYCHROMATOPHILES. Nous trouvons que cette observation, si elle est juste en général, ne l'est plus dans des cas particuliers.

Nous avons examiné de ce point de vue 8 Souris à différents stades de l'infection, toutes splénectomisées, les unes infectées spontanément, les autres inoculées après l'opération. Voici les chiffres de la numération de 8 frottis provenant chacun d'une des Souris.

I) Chiffres globaux

a) Sur 1.469 globules :	Orthochromatophiles	Polychromatophiles
Nombre d'hématies	1400	69
Pourcentage	95,1 %	4,9 %
b) Sur 392 globules parasités :		
Hématies parasitées	360	32
Pourcentage d'hématies parasitées	91,9 %	8,1 %

II) Chiffres de deux cas :

a) Souris 52 :		
Hématies	204	6
Pourcentage d'hématies parasitées	100 %	83 %
Nombre moyen d'Eperythrozoaires par hématie parasitée	9,5	1,4
b) Souris 11 :		
Hématies	170	10
Pourcentage d'hématies parasitées	6,4 %	100 %
Nombre moyen d'Eperythrozoaires par hématie parasitée	1,5	4,5

C. COLORATION. Le germe se colore bien par le May-Grünwald Giemsa sur les frottis desséchés. Les gouttes épaisses colorées au Giemsa ne permettent pas de retrouver de parasite.

L'hématoxyline de Heidenhain sur frottis humides fixés au Duboseq-Brasil, l'hémalun de Mayer sur sang fixé au Bouin, inclus à la paraffine et coupé n'ont pas coloré le parasite pourtant présent dans le sang ainsi qu'on a pu le voir sur les frottis colorés au Giemsa.

B. Évolution.

Le délai entre la splénectomie et l'apparition des éléments annulaires est d'ordinaire de 48, parfois de 24 heures. Le parasite se multiplie progressivement pour atteindre un maximum vers le 4-5^e jours. Il diminue ensuite mais persiste dans le sang pendant une assez longue période, au moins 4 mois 1/2. Une de nos Souris, notamment, présentait encore après cette période 3-4 parasites par globule rouge et tous ses globules étaient infestés, mais en général le parasite est beaucoup plus rare pendant la phase chronique.

Pourtant, ni l'infection aiguë, ni l'infection chronique ne semble exercer la moindre action pathogène sur nos animaux, et c'est à peine si l'on trouve comme anomalie sanguine dans quelques cas un très petit nombre d'hématies à ponctuation basophile qui persistent d'ailleurs très peu de temps.

C. Transmission.

Nous avons dit plus haut que toutes les Souris du laboratoire sont infectées spontanément par l'Eperythrozoaire. Nous avons eu également à notre disposition quelques Souris provenant d'un autre élevage, et naturellement indemnes de l'infection. Des 14 Souris splénectomisées de cet élevage aucune n'a présenté de parasites dans le sang.

Or, il ne s'agit pas d'immunité acquise ou naturelle, car toutes ces Souris sont devenues positives après inoculation du sang virulent.

Nous désignerons dorénavant de ces deux souches, la première : la souche infectée, la deuxième : la souche indemne.

A. CONTAGION. Nous avons vu que pour empêcher la contagion de la bartonellose du Rat, il ne suffit pas d'isoler les animaux, il faut les dépouiller puis stériliser la cage, les aliments, etc. Or, chez nos Souris de la souche indemne, le simple isolement, sans aucune précaution spéciale, a suffi pour éviter toute contamination. Ce fait est à rapprocher de l'inconstance de la contagion dans l'Eperythrozoose, même dans les conditions les plus favorables, constatée par Dinger (1929), et par d'autres auteurs (voir p. 72).

B. RÔLE DES INSECTES. Le rôle des Arthropodes, en particulier celui du Pou du Rat, *Haematopinus spinulosus* est bien établi dans la transmission de la Bartonelle. Rien de tel quant à l'Eperythrozoaire. Pourtant, devant les nombreuses analogies entre les deux micro-organismes il est logique de penser aux ectoparasites.

Nous n'avons rencontré dans la littérature qu'une seule tentative réussie de transmission par les Insectes — celle de Bruynoghe et Vassiliadis (1929), qui, dans une expérience isolée réussirent à transmettre une infection mixte à *Eperythrozoon* et à *Bartonella* en plaçant sur un Rat blanc et un Mulot des Poux (espèce ?) enlevés d'un Rat infecté (voir p. 74). Or, ce fait ne nous renseigne guère sur la transmission dans les conditions naturelles, chez la Souris.

1° *Le Pou du Rat*. Nos essais personnels de transmettre le parasite des Souris positives aux Souris indemnes splénectomisées par l'intermédiaire du *Pou du Rat* n'ont donné aucun résultat. Le *Pou du Rat* ne semble pas pouvoir s'adapter à la Souris. Chaque fois que nous avons placé cet Insecte sur la Souris nous l'avons trouvé le lendemain mort au fond du bocal, alors qu'il a toujours pu être transmis de Rat à Rat. En outre, fait intéressant, dans l'élevage de Souris que nous avons employées et où l'Eperythrozoaire est présent chez tous, nous n'avons jamais constaté la présence de Poux sur ces animaux.

Cette absence de Poux permet de penser que si les *Pediculinae* sont capables de transmettre l'infection chez le Rat, leur rôle n'est nullement démontré chez la Souris.

2° *La Puce*. Si nos Souris sont indemnes de Poux, par contre, elles sont abondamment infestées de Puces. Nous avons donc tenté de transmettre l'infection par cet insecte.

Cinq Puces venant des cuves des Souris du laboratoire sont lavées à l'eau oxygénée, puis à l'eau physiologique et broyées dans une solution de citrate de soude. Cette suspension est *injectée* sous la peau d'une Souris splénectomisée indemne. La Souris n'a pas montré d'Eperythrozoaires pendant un mois. Une expérience semblable avec des Puces venant de Souris splénectomisées et présentant des parasites dans le sang a été également négative.

Par piqûre les résultats sont les mêmes. Une Souris splénectomisée indemne est renfermée dans un bocal avec une dizaine de Puces récoltées après un séjour sur une autre Souris qui présentait une infection chronique. Le sujet n'a pas présenté d'*Eperythrozoon coccoides* dans le sang mais est mort d'une infection intercurrente au bout d'une semaine.

Nous avons repris l'expérience. Une autre Souris splénectomisée indemne fut mise avec une demi-douzaine de Puces venant de Souris infectées. Ces Puces n'ont jamais été enlevées. Pendant 40 jours, le sang s'est toujours montré négatif.

Ces expériences préliminaires suggèrent soit que la Puce n'intervient point dans la transmission de l'*Eperythrozoon coccoides*, soit qu'une proportion minime des Puces sont capables d'infecter la Souris. Nous avons l'intention de poursuivre ces expériences sur un plus grand nombre de cas en vue d'élucider la question.

C. INGESTION. Il nous a été impossible d'infecter la Souris *per os* dans trois cas, malgré les doses élevées d'organes et de sang virulent ingérés. Une Souris a été nourrie avec 35 cgr. de foie provenant d'un animal à la phase chronique de parasitisme et qui a présenté la veille d'assez nombreux parasites dans le sang. Les deux autres sujets consomment, l'un un cœur de 15 cgr., l'autre, 55 cgr. de chair musculaire. Aucun n'a montré de parasites pendant un mois d'observation.

D. L'INOCULATION de sang citraté, même en très petite quantité (1 à 2 gouttes d'une dilution avec une partie égale de citrate) sous la peau d'une Souris splénectomisée et sûrement indemne suffit pour lui transmettre l'infection, qui se déroule suivant la forme typique. Dans certains cas, la Souris indemne et splénectomisée fait une infection plus riche que la Souris infectée à l'état latent et splénectomisée par la suite.

La réinoculation de trois Souris splénectomisées, au stade de parasitisme chronique (positives depuis 4 1/2, 4 et 3 mois 1/2 respectivement, l'une avec plusieurs parasites par globule rouge, les autres avec environ un parasite par mille hématies) n'a changé en rien le tableau sanguin.

Quant à l'inoculation du sang infectieux à des animaux non splénectomisés, le résultat varie suivant qu'on s'adresse à des Souris indemnes ou

en infection latente. La Souris infectée ne fait aucune infection visible. La Souris indemne fait une infection pauci-parasitaire avec maximum le 4^e jour (environ 1 parasite par 1.000 globules), décroissance rapide du nombre des parasites (1 par 3.000 globules le 4^e jour, 1 par 12.000 globules le 6^e jour). Le parasite persiste rarissime dans le sang pendant au moins 15 jours après l'inoculation.

E. ROLE DE L'ÂGE. 1^o *L'âge de la première infection.* Dinger a montré que des Souriceaux provenant d'un élevage infecté, sont indemnes à l'âge de 3 semaines. Nous avons tenté de déterminer l'âge auquel la Souris devient parasitée dans les conditions naturelles :

a) Chez le *Souriceau nouveau-né* il intervient quelques obstacles techniques. La splénectomie n'est pas à envisager car la rate est très petite, très friable et plus difficile d'accès que chez l'adulte.

De plus, tout essai de conservation des Souris non sevrées, une fois qu'on est intervenu, est difficile, car la mère dévore souvent les Souriceaux une fois qu'on les a remis dans la cage et ceci malgré toutes les précautions d'usage : port de gants lavés, bains de son, etc.

Nous avons été amené à employer un artifice de technique. La présence du virus dans le sang de l'animal en infection latente peut toujours être décelée en l'inoculant à une Souris splénectomisée indemne, même quand le parasite n'est pas visible au microscope — un fait démontré par Dinger (1929) et que nous avons constamment retrouvé. Pour démasquer une infection latente, nous avons donc remplacé la splénectomie par l'inoculation de sang des Souriceaux à des Souris adultes indemnes et splénectomisées. Pour être certain de ne pas laisser échapper le parasite qui est hébergé, d'après Dinger, dans la rate, nous avons inoculé simultanément cet organe. 4 Souriceaux âgés de moins de 24 heures (et provenant de 3 mères différentes, toutes parasitées) sont décapités et leur sang récolté dans une solution stérile de citrate de Na à 1 %. Une autopsie aseptique est pratiquée aussitôt après. La rate est enlevée et broyée dans un mortier contenant la solution de sang citraté. Le mélange est injecté sous la peau du ventre des Souris indemnes splénectomisées au moins 15 jours auparavant. Le résidu du mortier est repris dans du citrate stérile et injecté sous la peau de l'autre côté de l'abdomen. Les Souris inoculées ont été suivies pendant 3 semaines sans qu'on puisse jamais déceler de parasite dans leur sang.

Ce fait renforce la conclusion de Dinger (1929) (basée sur 3 cas) qu'il n'existe pas de transmission *in utero*.

b) Chez le *nourrisson*. Dans un élevage où 100 % des adultes examinés sont parasités, on prélève le sang de 3 Souris, âgées de 10, 20 et 33 jours respectivement, et on l'injecte à des Souris splénectomisées adultes indemnes. Celles-ci sont restées indemnes pendant 3 semaines d'observation.

Donc dans cet élevage, où malgré l'infection de toutes les Souris adultes il est possible pour les Souriceaux de vivre jusqu'à un âge assez avancé sans

être contaminés. Nous ajoutons que les Souriceaux aussi bien que les adultes étaient tous infectés de Puces.

2° Ces faits demandent une explication et nous avons cherché si la Souris de tout jeune âge est réceptive à l'inoculation de sang infectieux, c'est-à-dire si l'absence de transmission héréditaire et de contagion des jeunes est due à un simple manque de transmission ou au contraire à une résistance élevée à l'infection.

Deux Souriceaux, âgés de 10-11 jours sont inoculés sous la peau avec $1/2\text{ cm}^3$ de sang citraté provenant d'une Souris positive dans la phase chronique d'infection. 3 jours après, on prélève dans une solution citratée la totalité du sang de chacune de ces Souriceaux. Dans ce liquide, on broie la rate et on injecte la suspension provenant de chaque Souriceau à une des deux Souris splénectomisées indemnes. A partir du 4^e jour, une des Souris est devenue positive, l'autre le lendemain.

On voit donc que les Souriceaux d'un élevage infecté sont inoculables tout comme les Souris indemnes adultes. L'absence de contagion chez la Souris jeune s'explique autrement que par une résistance au parasite — probablement par exposition insuffisante à la source de contagion.

D. Virulence *in vitro*

Le sang infectieux peut conserver *in vitro* sa virulence au moins 5 jours dans des conditions spéciales. Du sang contenant des parasites est mélangé avec une solution de citrate de soude et mis à la glacière réglée à 5°. Après y être resté cinq jours, la moitié de ce sang est inoculé sous la peau d'une Souris indemne splénectomisée qui a fait ensuite une infection intense ; débutant trois jours après l'inoculation. L'autre moitié du sang, conservée encore cinq jours à la glacière s'est montrée non infectieuse dans les mêmes conditions.

Trois autres expériences avec le sang conservé cinq jours à la glacière et inoculé à des Souris indemnes splénectomisées ont donné des résultats confirmatifs.

Nous n'avons pas pu trouver le parasite dans les frottis faits avec le sang citraté et coloré avec le May-Grünwald Giemsa.

E. Essai de provocation sans action directe sur la rate : Carence alimentaire

Nous avons essayé de provoquer une infection franche chez des porteurs latents non splénectomisés, ou une rechute chez des animaux splénectomisés qui ont fait un premier accès et sont devenus latents.

Ainsi 3 Souris (2 Souris latentes, 1 Souris splénectomisée et dans la phase chronique) sont mises à un régime composé exclusivement de pain blanc et d'eau. Ce régime est pluri-déficitaire, surtout en vitamines, en protides et en sels minéraux. La survie est de deux mois chez 2 des souris (1 splénectomisée et 1 normale), de 15 jours chez l'autre, morte d'infection intercurrente.

Ce procédé n'a pas provoqué de rechute chez la Souris splénectomisée ni rendu évidente l'infection latente de nos autres animaux.

F. Conclusions.

1) Il existe à Paris des Souches de Souris indemnes d'*Eperythrozoon coccoides* et d'autres Souches infectées dans 100 % des cas.

2) Le parasite qui montre parfois une préférence pour les hématies polychromatophiles peut dans certaines infections avoir une préférence inverse pour les hématies orthochromatophiles.

3) Après une phase aiguë, le parasite est trouvé en petit nombre de façon chronique dans le sang. Pendant la phase chronique l'injection de sang virulent ne change en rien le nombre de parasites dans le sang.

4) Il n'existe pas de transmission héréditaire.

5) L'infection des jeunes Souris s'effectue, au moins dans certains cas, à un âge assez avancé (au delà de 33 jours).

6) Pourtant, les jeunes Souris d'un élevage infecté sont aussi réceptives à l'inoculation que les adultes indemnes.

7) Les Puces n'ont pas transmis le parasite ni par piqure ni par injection de broyat. Des expériences ultérieures montreront si la Puce est totalement inopérante comme hôte vecteur de l'infection, ou si elle peut infecter la Souris dans une faible proportion des cas. La transmission par les insectes de l'Eperythrozoaire reste à démontrer chez la Souris.

8) Le sang infectieux citraté se conserve au moins cinq jours à la température de 5° et moins de dix jours à la même température.

9) L'infection *per os* ne réussit pas, malgré de fortes doses de substance virulente.

10) Un régime pluri-déficitaire n'a pas provoqué ni l'apparition des parasites chez des Souris porteuses latentes, ni de rechute chez une Souris dans la phase chronique d'infection.

Vu : *Le Doyen,*
ROUSSY.

Vu : *Le Président,*
BRUMPT.

VU ET PERMIS D'IMPRIMER :
Le Recteur de l'Académie de Paris,
CHARLÉTY.

BIBLIOGRAPHIE

- ABELOUS (J.-E.), ARGAUD (R.) et SOULA (L.-C.). — La Rate. In *Traité de Physiologie Normale et Pathologique*, IV, 1928, p. 97.
- ADLER (S.). — The behavior of *Bartonella muris* in non-splenectomized mice, and a study of the immune process in mice and rats. *Arch. f. Sch. u Trop. Hyg.*, XXXIV, 1930, pp. 386 et 440.
- The results of splenectomy in white mice as indicated by their reaction to *Bartonella muris*. *Trans. Roy. Soc. Trop. Med.*, XXIV, 1930, p. 75.
- ADLER (S.) et ELLENBOGEN (V.). — A note on two new blood parasites of cattle. *Janl. Comp. Path. and Therap.*, XLVII, 3 septembre 1934, p. 219.
- ALCOCK (A.). — *Bartonella muris* ratti and the infectious anemia of rats. *Trop. Dis. Bull.*, XXVI, 1929, p. 519.
- ALSTED (G.). — Sur l'infection à *Bartonella* chez le rat blanc. *C. R. Soc. Biol.*, CXIII, 1933, p. 641.
- Der Verlauf der Bartonellainfektion bei Ratten nach dem Aufhören der Anämie. *Zeits. Immun. Forsch.*, LXV, 1933, p. 411.
- AMAKO (T.-H.). — *Bartonella muris* in Japan. *Cbl. f. Bakter.*, I, CXVI, 1930, p. 273.
- Beiträge zur Kenntnis der Schutzkraft des Milzund des Retikuloendothelial-Systems gegen eine Infektion des Organismus durch *Spirochaeta Duttoni* und *Trypanosoma gambiense*. *Cbl. f. Bakter.*, I, CXVI, 1930, p. 280.
- ANDRUZZI. — Reporto microscopio di *Bartonella bacilliformis* nei ratti della Somalia. *Ann. Med. Nav. e Col.*, I, 1929, p. 338.
- ASHER (L.) et TAKAHASHI (Y.). — Ernente Untersuchung über den respiratorischen normaler und milzloser Ratten. *Biochem. Zeits.*, CXXXXV, 1924, p. 130.
- ASZODI (Z.). — Das Blutbild der splenektomierten weissen Ratte. *Biochem. Zeit.*, CLXII, 1925, p. 152.
- BARBIERI (D.). — Osservazione sugli effetti della splenectomia nei ratti. Nota preventiva. *Boll. Soc. Med. Chir. di Pavia*, XLV, 1931, p. 255.
- BARTON (A.-L.). — *Cronica Medic. Lima*, XVIII, 1901, p. 193 d'après Strong et al., 1915.
- *Cron. Med. Lima*, XIX, 1902, p. 348. D'après Biffi, 1908.
- Elementos endoglobulares en la fiebre verrocosa. *Cron. Med. Lima*, XXVI, 1909, p. 107.
- BATTISTINI (T.) et WEISS (P.). — Contribución alestudio de la *Bartonella muris*. *Fac. Med. Lima, Laboratorio de Investig.*, 1926.
- BAYON (H.-P.). — *Bartonella muris*, its pathogenic action in the progressive anemia following rat splenectomy, etc. *Jnl. Trop. Med. and Hyg.*, XXXI, 1928, p. 29.
- BEARD (H.-H.) et HAAM (E.). — Protective effect of iron and copper in infectious anemia of the rat. *Proc. Soc. Exp. Biol. and Med.*, XXXI, 1934, p. 637.
- BENECKE (E.). — Ueber die Bartonellanämie der Ratte bei angeboren Milzmangel. *Cbl. Allg. Path. u. Path. Anat.*, LIX, 1933, p. 49.

- BERGEL (A.) et FLAUM (E.). — Untersuchungen über die Funktion der fetalen Milz bei entmilzten trächtigen Ratten. *Zts. f. Exp. Med.*, 1931, LXXIX, p. 281.
- BIFFI (U.). — *Cron. Med. Lima*, 1903, p. 149. D'après Biffi 1908, et d'après Strong, Tyzzer, Brues, Sellards et Gastiaborù, 1915.
— Verruga peruviana und « Schweres Fieber Carrions », XIV^e Congrès Internat. d'Hygiène et de Demograph. Berlin, in *Arch. f. Sch. u. Trop. Hyg.*, XII, 1908, p. 1.
- BLUMENTHAL, (F.) et AULER (H.). — Milzbrei von Tumorratten erzeugte Tumoren. *Zts. f. Krebsf.*, XXIV, 1926, p. 285.
- BONNIN (H.) et JONCHÈRES (H.). — L'anémie à Bartonella des rats splénectomisés. *C. R. Soc. Biol.*, CI, 1929, p. 681.
- BRUMPT (E.). — *Précis de Parasitologie*, 1927. Paris. Masson.
— Splénectomie et Infections parasitaires. *Arch. d'Anat. Micr.*, XXV, 1929, p. 49.
— Rechutes parasitaires intenses dues à la splénectomie au cours des infections latentes à *Aegyptianella*, chez la Poule. *C. R. Acad. Sciences*, CXCI, 1930, p. 1028.
- BRUYNOCHE (R.) et JADIN (J.). — Les Bartonella des Rongeurs. *C. R. Soc. Biol.*, CVII, 1931, p. 1601.
- BRUYNOCHE (R.) et VASSILIADIS (P.-C.). — L'Eperythrozoaire coccoïde. *C. R. Soc. Biol.*, C, 1929, p. 763.
— Transmission des Eperythrozoaires de la souris. *C. R. Soc. Biol.*, CII, 1929, p. 939.
— Contribution à l'étude des Bartonella. *Bull. Acad. Roy. Méd. Belge*, 1929, p. 229.
— Contribution à l'étude des Eperythrozoaires coccoïdes. *Ann. Parasit.*, VII, 1929, p. 353.
— Les Eperythrozoaires, *C. R. Soc. Biol.*, CVI, 1931, p. 1287.
- CAMPANACCI. — Gli « Eritroconti » di V. Schilling riprodotti sperimentalmente o « Bartonella caviae ». *L'Ateneo Parmense*, I, 1929, p. 99.
- CANNON (P.-R.) et McCLELLAND (P.-H.). — Role of ectoparasites in Bartonella infection of albino rats. *Proc. Soc. Exp. Biol. and Med.*, XXVI, 1928-29, p. 157.
— The transmission of Bartonella infection in albino rats. *Jnl. Inf. Dis.*, XLIV, 1929, p. 56.
— The reticulo-endothelial system in the infectious anemia of albino rats. *Arch. of Path.*, VII, 1929, p. 787.
- CANNON (P.-R.), TALIAFERRO (W.-H.) et DRAGSTEDT (L.-R.). — Anemia following splenectomy in white rats. *Proc. Soc. Exp. Biol. and Med.*, XXV, 1927-28, p. 359.
- CARINI (A.). — Présence de corpuscules de nature parasitaire probable (*Bertarellia leptodactyli*) dans les hématies de *Leptodactylus pentadactylus*. *C. R. Soc. Biol.*, CIII, 1930, p. 1312.
— Augmentation après splénectomie du nombre des corpuscules endo-globulaires chez *Leptodactylus pentadactylus*. *C. R. Soc. Biol.*, CIII, 1930, p. 1314.
- CARPANO (M.). — Sur la piroplasmose des Oiseaux domestiques déterminés par *Aegyptianella pullorum*. *Ann. Parasit.*, VII, 1929, p. 365.
- COSSALI (C.). — L'infezione da Bartonella nei ratti bianchi. *Arch. Ist. Bioch. Ital.*, IV, 1932, p. 297.
- CUNHA da (A.-M.). — Verruga peruviana. *Prens. Med. Arg.*, 1929, p. 166.
- CUNHA, da (A.-M.) et MUNIZ (J.). — Sobre uma nova especie de Bartonella parasita do sangue et dos órgãos de *Leptodactylus ocellatus*. *Boll. Biol.*, 1926, p. 25.

- Sur la *Bartonella ranarum*. Cunha et Muniz. *C. R. Soc. Biol.*, XCVII, 1927, p. 1091.
- Considerações a respeito da *Bartonella ranarum*, Cunha et Muniz, 1926. *Boll. Biol.*, 1927, p. 32.
- CUNNINGHAM (I.-J.). — Some biochemical and physiological aspects of Copper in animal nutrition. *Bioch. Jnl.*, XXV, 1931, p. 1267.
- DÄNOFF (U.). — Der Einfluss der Milz auf den respiratorischen Stoffwechsel. *Bioch. Zeit.*, XCIII, 1919, p. 44.
- DEICHER (H.). — Experimentelle Untersuchungen über Leberdiät. *Klin. Woch.* 1932, p. 1187.
- DINGER (J.-E.). — Een nieuw microörganisme bij muizen. *Nederl. Tijd. v. Geneesk.*, LXII, 1928, p. 5903.
- Näheres über das *Eperythrozoon coccoides*. *Cbl. f. Bakt.*, I, CXIII, 1929, p. 503.
- Het Bartonella-vraagstuk. *Nederl. Tijd. Geneesk.*, LXXIII, 1929, p. 1910.
- Infektionen nach Milzentnahme. *Nederl. Tijd. Geneesk.* LXXIII, 1929, p. 3749.
- Na ontmilting in het bloed optredende, op micro-organismen gelijkende, lichamen, XXII *Nederlandsch Natuur en Geneeskundig Congres*, 1929, Rotterdam.
- DOMAGK (G.). — Ueber das Auftreten von Endothelien im Blut nach dem Splenektomie. *Virch. Arch.*, CCXLIX, 1924, p. 83.
- DOMAGK (G.) et KIKUTH (W.). — Ein Beitrag zur Entstehung der M. B. Schmidt-schen Milzherde in der Leber bei splenektomierten Ratten und Mäusen. *Cbl. Allg. Path. u. Path. Anat.*, LIX, 1933, p. 1.
- DONATIEN (A.) et LESTOQUARD (F.). — Sur une *Bartonella* nouvelle du bœuf. *Bartonella bovis* n. sp. *Bull. Soc. Path. Exot.*, XXVII, 11 juillet 1934, p. 652.
- DU TOIT et al. — Voir : Onderstepoort, Laboratoire de ; 1934.
- EDERLE (W.) et KRIECH (H.). — Ueber die Wirkung des injizierbaren Leberextraktes nach Gänsslen im Tierversuch. *Klin. Woch.*, 1931, p. 25.
- EFREMOW (V.) et SARKISJAN (A.). — Beitrag zur Verseuchung der weissen Ratten in Transkaukasien mit Bartonellen, sowie Blutveränderung bei nicht infizierten entmilzten weissen Ratten. *Arch. f. Sch. u. Trop. Hyg.*, XXXVI, 1932, p. 599.
- EICHHOLZ. — Ueber die pharmakologische Prüfung von chemischen Verbindungen. *Med. Klin.*, 1929, p. 1079.
- ELIOT (C.-P.) et FORD (W.-W.). — Further observations on the virus of rat anemia with special reference to its transmission by the rat louse *Polyplax spinulosa*. *Am. Jnl. Hyg.*, X, 1929, p. 635.
- *Eperythrozoon coccoides* in mice. *Am. Jnl. Hyg.*, XII, 1930, p. 677.
- The fate of the virus of *Bartonella* anemia of rats in the animal body. *Am. Jnl. Hyg.*, XV, 1932, p. 287.
- ERÖS (G.) et KUNOS (I.). — Ueber die Wirkung von Darmschleimhautextrakten auf die *Bartonella*-Anämie der Ratten. *Wien. Klin. Woch.*, XLVI, 1933, p. 1247.
- FARIA DE (J.-G.) et PINTO (C.). — Sur une nouvelle *Bartonella* (*Bartonella Rocha-Limai*) parasite de *Hemiderma brevicauda* (Wied). *C. R. Soc. Biol.*, XCV, 1926, p. 1500.
- Sobre a *Bartonella Rocha-Limai* Faria et Pinto, 1926, parasita de *Hemiderma brevicauda* (Wied.) *Bol. Biol.*, 1926.
- FARIA de (J.-G.) et CRUZ (O.). — Sur les localisations viscérales de *Bartonella muris* (Carini). *C. R. Soc. Biol.*, XCVI, 1927, p. 489.
- FIORIO. — Splenectomia et batteriemia. *Giorn. di Batter. e Immun.*, 1929, p. 122.
- FISCHER (E.) et VERZAR (F.). — Ueber die Wirkung von Aminosäuren, anämis-

- chen Serum und Leberextrakt auf die rote Blutkörperchenzahl, etc. *Zts. f. Exp. Med.*, LXXX, 1932, p. 385.
- FLAUM (E.), et LAUDA (E.). — Zur Frage der inneren Sekretion der Milz. *Zts. f. Exp. Med.*, LXXVII, 1931, p. 410.
- FORD (W.-W.) et ELIOT (C.-P.). — Rat anemia and *Bartonella muris ratti*. *Trans. A. Am. Physicians*, XLIII, 1928, p. 95.
- The transfer of rat anemia to normal animals. *Jnl. Exp. Med.*, XLVIII, 1928, p. 475.
- Immunity and the mechanism of splenic control in *Bartonella* anemia of rats. *Am. Jnl. Hyg.*, XII, 1930, p. 669.
- The problem of immunity and of the spleen in pernicious anemia of rats. *Trans. R. Am. Physicians.*, XLV, 1930, p. 356.
- FRANCHINI. — Communication inédite d'après Reitani, 1930. *Ann. di Med. Nav. e Col.*, I, 1930, p. 85.
- FRIEDBERG (S.). — Experimentelle Untersuchungen über die Bartonelleninfektion der weissen Ratten. *Endokrinol.*, III, 1929, p. 1816.
- FRIEDEMANN (U.) et DEICHER (H.). — Experimentelle Untersuchungen über Leberdiät. *Deutsche Med. Woch.*, 1930, p. 513 et *Klin. Woch.*, 1930, p. 1816.
- FUJISAWA et NUSUGI. — *Nihon Biseibutu-Gakki-Zassi*, XXIV, N° 7, d'après Koh, 1932.
- GAENSSLEN (M.). — Erfolge und Indikationen des injizierbaren Leberextraktes. *Deutsche Med. Woch.*, 1931, p. 1926.
- GALAMINI (A.). — Azione dell'alimentazione esclusiva con grassi nell'anemia perniciosa sperimentale dei ratti albin. *Physiol. e Med.*, I, 1930, p. 244.
- GALLIARD (H.). — Infections à *Trypanosoma cruzi* chez les animaux splénectomisés. *Bull. Soc. Path. Exot.*, XXIII, 1930, p. 188.
- Infection mixte à tréponèmes et à trypanosomes chez les animaux splénectomisés. *C. R. Soc. Biol.*, CVII, 1931, p. 1282.
- A propos de *Bartonella bacilliformis* et *Eperythrozoon noguchii*. Unité ou dualité de la verruga et de la fièvre d'Oroya. *Bull. Soc. Path. Exot.*, XXVI, 1933, p. 925.
- GALLI-VALERIO (B.). — Contribution à l'étude de l'action pathogène de l'*Eperythrozoon coccoides*, Schill. *Zeits. f. Imm.*, LXX, 1931, p. 521.
- GASTIABURU (J.-C.). — *Cron. Med. Lima*, XX, 1903, p. 314. D'après Strong et al., 1915 ; Biffi, 1908.
- GUIART (J.). — Verruga. In *Nouveau Traité de Médecine*, 2^e édition, IV, 1929, p. 402.
- HAAM (E.), LAUDA (E.) et SORGE (G.). — Beiträge zur perniziösen Anämie der Ratten, 1927, *Klin. Woch.*, p. 2240.
- HAENDEL (L.) et HAAGEN (E.). — Untersuchungen über *Bartonella muris ratti*. *Arb. Staatsinst. Exp. Ther. Georg Speyer Haus.*, XXI, 1928, p. 93.
- HIRSCHFELD (H.) et TINOZZI (F.-P.). — Vergleichende Untersuchungen über die Folgen bei gesunden und Tumorratten. *Zts. f. Krebsf.*, XXVI, 1928, p. 304.
- HOFFENREICH (F.). — Des Zuckerhaushalten bei Bartonellenanämie der Ratten. *Arch. Sch. u. Trop. Hyg.*, XXXVI, 1932, p. 141.
- Ueber Resistenz der roten Blutkörperchen bei der Bartonellenanämie der Ratten. *Arch. f. Sch. u. Trop. Hyg.*, XXXVI, 1932, p. 71.
- JADIN (J.) et ROUSE (M.). — Les *Bartonella*. *C. R. Soc. Biol.*, CXIII, 1933, p. 939.
- JAFFÉ (R.) et WILLIS (D.). — *Bartonella* infection in local rats. *Proc. Soc. Exp. Biol. and Med.*, XXV, 1927-28, p. 242.
- JARCZYK. — Discussion du rapport de M. Mayer. I^{er} Congrès Internl. de Microb. Paris, II, 1930, p. 232.
- JETTMAR (H.-M.). — Studien über Blutparasiten ostasiatischer wilder Nagetiere. *Zts. f. Parasitenk.*, IV, 1932, p. 254.

- JONCHÈRES (H.). — Les Bartonelloses. *Thèse, Fac. Med. Bordeaux*, 1929.
- JUDENIC (H.-A.). — Sull'infezione da Bartonelle nei ratte bianchi. *Giorn. di Batter.*, 1931, p. 1.
- KIKUTH (W.). — Studien zur Bedeutung der Milz als Abwehrorgan bei Infektionskrankheiten. *Klin. Woch.* 1927, p. 406.
- Die Bartonellen, eine neue Gruppe von Anämie-erregern. *Münch. Med. Woch.*, LXXV, 1928, p. 1595.
- Ueber einen neuen Anämie-erreger, *Bartonella canis*, nov. sp. *Klin. Woch.* 1928, p. 1729.
- Ueber den Einfluss von Jensensarkom auf die infektiöse Rattenanämie und ihre Erreger. *Cbl. f. Bakt.*, I, CIX, 1928, p. 51.
- Acerca del papel defensivo del bazo contra los protozooses, etc. *Rev. Med. Germ. Iber. Am.*, II, 1929, p. 379.
- *Bartonella canis*, ein neuer Anämie-erreger. *Cbl. f. Bakt.* I, CXIII, 1929, p. 1.
- Ueber *Bartonella canis*. *I^{er} Congr. Intern. de Microb. Paris*, II, 1930, p. 313.
- Las Bartonellas, un nuevo grupo de parasitos. *Rev. Med. Germ. Iber. Am.*, III, 1930, p. 228.
- Mischinfektionen von Eperythrozoonen und Bartonellen bei Springmäusen. *Bartonella glis* nov. sp. beim Siebenschläfer. *Cbl. f. Bakt.*, I, CXXIII, 1931, p. 356.
- Die Bartonellen und verwandte Parasiten bei Mensch und Tieren. *Erg. Hyg. Bakt. Imm. u. Exp. Ther.*, XIII, 1932, p. 559.
- KIRSCHNER (L.) et TIMMERMAN (W.-A.). — Untersuchungen über Bartonella-infektionen in Niederländisch-Indien. *Cbl. f. Bakt.*, I, CXV, 1930, p. 437.
- KLEIN (B.) et LOPATIZKI (R.). — Studien über Theorie der perniziösen Anämie. *Cbl. f. Bakt.*, I, CXIX, 1930, p. 217.
- KLEIN (B.), LOPATIZKI (R.) et SOLITERMANN (P.). — Beiträge über den Erreger der experimentellen perniziösen Anämie. *Arch. f. Sch. u. Trop. Hyg.*, XXXIV, 1930, p. 274.
- KLEIN (B.) et SOLITERMANN (P.). — Zur Frage der experimentellen Bartonellen-Anämie. *Klin. Woch.*, 1929, p. 1669.
- KLIENEBERGER (C.) et CARL (O.). — *Die Blutmorphologie der Laboratoriumstiere*, 1927, Leipzig, Barth.
- KOH, (M.). — Relationship existing between *Bartonella* anemia and splenic hormone. *Keija Jnl. Med.*, III, 1932, p. 546.
- KOLPAKOW (I.-V.). — *Bartonella muris ratti* bei Parabionten. *Arch. f. Sch. u. Trop. Hyg.*, XXXIV, 1930, p. 612.
- KOLPAKOW (J.-V.) et SCHMIDT (B.-N.). — Infectious anemia in splenectomized rats. *Rev. Microbiol. Epid. and Paras.*, VIII, 1929, p. 299. Résumé en anglais, p. 359.
- KUSAKADO. — D'après Koh, 1932.
- LAUDA (E.). — Ueber schwere anämische Zustände bei splenekt. Ratten. *Klin. Woch.* 1925, p. 1583.
- Ueber die bei Ratten nach Entmilzung auftretenden schweren anämischen Zustände « Perniziöse Anämie der Ratten ». *Virch Arch.*, CCLVIII, 1925, p. 529.
- Weitere Beiträge zur infektiösen Anämie der Ratte. *Cbl. f. Bakt.* I, XCVIII, 1926, p. 222.
- Die Bartonellen-Infektion. *Wien. Med. Woch.*, 1927, p. 772.
- Ueber Einschluss der Erythrocyten bei experimenteller Anämie der Ratten etc. *Klin. Woch.*, 1928, p. 1371.
- Die Bartonellen, übersichtliche Darstellung der beim Tier und beim Men-

- schen vorkommenden Arten. *Seuchenbekämpfung. Aetiol. Proph. u. Therap. Infektionskrank.*, VI, 1929, p. 7.
- In Kolle et Wassermann, *Hand. Path. Mikroorg.*, 3^e édition, VIII, 1930, p. 1073.
- LAUDA (E.) et FLAUM (E.). — Studien über die Beziehungen der Milz zur Resistenz der Ratten gegen die infektiöse Anämie. *Zts. Exp. Med.*, LXXIII, 1930, p. 293.
- LAUDA (E.) et MARKUS (F.). — *Bartonella muris ratti*. *Cbl. f. Bakt.* I. CIV, 1927, p. 194.
- Zur Frage der Ratten-Bartonellen *Cbl. f. Bakt.* I, CVII, 1928, p. 104.
- LAUDA (E.) et REZEK. — D'après Lauda, 1930, In Kolle et Wassermann.
- LEPEHNE (G.). — Milz und Leber. Ein Beitrag zur Frage des hämatogenen Icterus, zum Hämoglobin und Eisenstoffwechsel. *Zieglers Beitr.* LIV, 1918, p. 55.
- LEVI. — D'après Rordorff.
- LIEN TEH (W.) et JETTMAR (H.-M.). — Bartonellosen und Grahamellosen unter ostasiatischen wilden Nagetieren. *1^{er} Congr. Int. Microb. Paris* II, 1930 ; p. 230.
- LINTON (R.-W.). — Blood sugar in infections with *Trypanosoma lewisi*. *Ann. Trop. Med. and Parasit.*, XXIII, 1929, p. 307.
- LOPEZ (A.). — Bartonellas, Grahamellas y Eperythrozoon coccoides, *Rev. Sud-Am. de Endocrin. immun. quim.*, 1931, p. 691, p. 784, p. 908.
- LWOFF (A.). — Existence d'une Bartonellose aiguë des souris non splénectomisées. Autonomie d'*Eperythrozoon noguchii*, Lwoff et Vaucel. *Bull. Soc. Path. Exot.* XXVI, 1933, p. 397.
- LWOFF (A.) et PROVOST (A.). — Bartonellose aiguë transmissible de la souris non splénectomisée. *C. R. Soc. Biol. Cl.*, 1929 ; p. 8, *erratum*, p. 140.
- LWOFF (A.) et VAUCEL (M.). — Les Bartonelloses aiguës et les infections mixtes à *Bartonella* et à *Eperythrozoon*. *C. R. Soc. Biol.*, CIII, 1930, p. 973.
- Bartonelloses et infections mixtes. *Ann. Inst. Past.* XLVI, 1931, p. 258.
- MAC KAY (E.-M.) et POLLAND (W.-S.). — Compensatory hypertrophy of the spleen. *Jnl. Exp. Med.* LIII, 1931, p. 317.
- MACMILLAN (R.-F.). — So-called hemal nodes of white rat, guinea-pig and sheep ; a study of their occurrence, structure and significance. *Anat. Rec.* XXXIX, 1928, p. 155.
- MARIN (P.) et PASSINI (G.). — Sulla anemia infettiva (postsplenectomia) dei ratti bianchi. *Minerva Med.*, VII, 1927, p. 917.
- MARMORSTON-GOTTESMAN (J.) et PERLA (D.). — Studies on *Bartonella muris* anemia of albino rats. I. *Trypanosoma lewisi* infection in normal albino rats associated with *Bartonella muris* anemia. II Latent infection in adult normal rats. *Jnl. Exp. Med.* LII, 1930, p. 121.
- The effect of bilateral suprarenalectomy, unilateral nephrectomy, splenectomy, thymectomy, unilateral and bilateral gonadectomy on the course of *Trypanosoma lewisi* infection in albino rats. *1^{er} Cong. Intl. Microb. Paris*, II, 1930, p. 315.
- Studies on *Bartonella muris* anemia. V. Compensatory phenomena following splenectomy in the adult albino rat. *Jnl. Exp. Med.* LIII, 1931, p. 877.
- Immunological studies in relation to suprarenal glands. VII. Effect of bilateral suprarenalectomy on acquired resistance in rats. *Proc. Soc. Exp. Biol.* XXVIII, 1931, p. 648.
- The effect of bilateral suprarenalectomy in adult albino rats on the natural and acquired resistance to *Bartonella muris* anemia. *Jnl. Exp. Med.* LV, 1932, p. 109.
- The etiology of *Bartonella muris* anemia of the albino rat. The isolation of *Bartonella muris*. *Jnl. Exp. Med.* LVI, 1932, p. 763.

- MAYER (M.). — Ueber einige bakterienähnliche Parasiten der Erythrocyten bei Menschen und Tieren. *Arch. f. Sch. u. Trop. Hyg.*, XXV, 1921, p. 150.
 — Versuche zur Uebertragungsweise der infektiösen Rattenanämie, Gewinnung Bartonellenfreier Stämme. *Mediz. Welt.*, 1928, p. 1378.
 — Die Uebertragungsweise der infektiösen Rattenanämie. *Klin. Woch.*, 1928, p. 2390.
 — Ueber Bartonellosen und Blutinfektionen splenektomierter Tiere. *I^{er} Cong. Intl. Microb. Paris*, II, 1930, p. 303.
 — Ueber die Anämieerreger von Menschen und Tieren, sogenannte Bartonellen. *Intl. Aerzt. Fortbildung*, XII, 1930, p. 309.
- MAYER (M.), BORCHARDT (W.) et KIKUTH (W.). — Ueber Einschlüsse der Erythrocyten bei experimenteller Anämie der Ratten (eine neue Parasitengruppe?). *Klin. Woch.*, 1926, p. 559.
 — Chemotherapeutische Studien über « infektiösen Anämie der Ratten », 1927, d'après Kikuth 1932.
 — Die durch Milzextirpation auslösbare infektiösen Rattenanämie. *Arch. f. Sch. u. Trop. Hyg.*, XXXI, 1927, p. 295.
- MAYER (M.) ROCHA-LIMA (H.) et WERNER (H.). — Untersuchungen über Verruga peruviana. *Münch. Med. Woch.*, 1913, p. 739.
- MAYER (M.) et ZEISS (H.). — Versuche mit einem neuen Trypanosomenheilmittel « Bayer 205 » bei menschen- und tierpathogenen Trypanosomen. *Arch. f. Sch. u. Trop. Hyg.*, XXIV, 1920, p. 257.
- Mc CARRISON (R.) et MULA SINGH (R.-S.). — A note on *Bartonella muris* anemia. *Ind. Jnl. Med. Res.*, XVIII, 1931, p. 945.
- Mc CLUSKIE (J.-A.-W.) et NIVEN (J.-S.-F.). — Blood changes in rats and mice after splenectomy with observations on *Bartonella muris* and *Eperythrozoon coccoides*. *Jnl. Path. and Bact.*, XXXIX, 1934, p. 185.
- MELLO (F.), FERNANDES (M.), CORREIRA (F.) et LOBO (M.). — Sur une plasmodie du fourmilier *Manes pentadactyla*. *Bull. Soc. Path. Exot.*, XXI, 1928, p. 205.
- METELKIN (A.). — Beiträge zum Studium des Erregers der infektiösen Anämie der Ratten. *Arch. f. Sch. u. Trop. Hyg.*, XXXII, 1928, p. 355.
- MEYER (H.). — Beiträge zur Bartonellenanämie der weissen Ratten. *Cbl. f. Bakt.*, I, CX, 1929, p. 152.
- MICHELETTI (E.). — Essiste una *Bartonella batrochorum*? *Ann. Med. Nav. e Col.*, XXXVIII, 1931, p. 397.
- MIRONE (G.). — Sopra una bartonella del *Platydictylus mauritanicus* della Sicilia. *Ann. Med. Nav. e Col.*, XXXVIII, 1932, p. 273.
- NAUCK (E.-G.). — Ueber Befunde im Blut splenektomierter Nager. *Arch. f. Sch. u. Trop. Hyg.*, XXXI, 1927, p. 322.
- NEUMANN (H.). — Darf die sogenannte perniziöse Anämie der Ratten (Bartonellenanämie) mit dem *Morbus Biermer* als wesensverwandt betrachtet werden? *Klin. Woch.*, 1929, p. 1017.
 — Bartonellenanämie und Leberfütterung. *Klin. Woch.*, 1930, p. 1814.
- NOÉ (J.) et PAEZ (R.). — Die *Bartonella muris* in Chile. *Revista Inst. Bact. Chile*, I, 1930, p. 20. *Cbl. f. Bakt. Ref.*, CV, p. 137.
- NOGUCHI (H.). — Viability of *Bartonella bacilliformis* in cultures and in the preserved blood and in excised nodules of *Macacus rhesus*. *Jnl. Exp. Med.*, XLIV, 1926, p. 533.
 The effect of *Bartonella bacilliformis* in *Macacus rhesus*. *Jnl. Exp. Med.*, XLIV, 1926, p. 697.
 The effect of inoculation of anthropoid apes with *Bartonella bacilliformis*. *Jnl. Exp. Med.*, XLIV, 1926, p. 715.
 The experimental transmission of *Bartonella bacilliformis* by ticks (*Dermacentor andersoni*). *Jnl. Exp. Med.*, XLIV, 1926, p. 729.

- Pathological changes observed in animals experimentally infected with *Bartonella bacilliformis*. *Jnl. Exp. Med.*, XLV, 1927, p. 437.
- Comparison of *Bartonella bacilliformis* and *Bartonella muris*. Cultivation of *Bacterium murium* n. sp. *Jnl. Exp. Med.*, XLVII, 1928, p. 235.
- Chemotherapy in experimental *Bartonella bacilliformis* infection. *Jnl. Exp. Med.* XLVIII, 1928, p. 619.
- Influence of malarial infection (*Plasmodium inui* ?) splenectomy, or both upon experimental Carrion's disease in monkeys. *Jnl. Exp. Med.*, XLVII, 1928, p. 821.
- NOGUCHI (H.) et BATTISTINI (T.). — Cultivation of *Bartonella bacilliformis*. *Jnl. Exp. Med.*, XLIII, 1926, p. 6.
- NOGUCHI (H.), MULLER (H.-R.), TILDEN (E.-B.) et TYLER (J.-R.). — Verruga in the dog and donkey. *Jnl. Exp. Med.*, L, 1929, p. 455.
- NOGUCHI (H.), SHANNON (R.-C.), TILDEN (E.-B.) et TYLER (J.-R.). — The insect vectors of Carrion's disease. *Jnl. Exp. Med.*, XLIX, 1929, p. 993.
- ODAWARA. — *Zinsei-Iho*, n° 200. D'après Koh, 1932.
- Onderstepoort, Laboratoire de. — Démonstration de sang de mouton atteint d'anémie. *Bull. Soc. Path. Exot.*, XXVII, 1934, p. 298.
- PANDO (G.). — Zur Schutzwirkung von Kupfer und Milzextrakten bei der Bartonellenanämie der Ratten. *Zeits. f. Imm. u. Exp. Therap.*, LXXII, 1934, p. 63.
- PARROT (L.), DONATIER (A.) et LESTOQUARD (F.). — Bartonelloses et prémunition. *Bull. Soc. Path. Exot.*, XXIII, 1930, p. 173.
- PEARCE (R.-M.), KRUMBHAAR (E.-B.) et FRAZIER (C.-H.). — *The spleen and anemia* 1918, Philadelphie. Lippincott.
- PERARD (C.). — (Présentation de microphotographie d'*Eperythrozoon coccoides*) *Bull. Soc. Path. Exot.*, XXII, 1929, p. 531.
- Infection du chien par *Bartonella canis*. *C. R. Soc. Biol.*, C, 1929, p. 1111.
- Sur une nouvelle anémie infectieuse du chien. *Bull. Acad. Vet. de France*, II, 1929, p. 160.
- PERLA (D.). — Compensatory changes following splenectomy in *Bartonella* free rats. *Proc. Soc. Exp. Biol. and Med.*, XXXI, 1933, p. 983.
- PERLA (D.) et MARMORSTON-GOTTESMAN (J.). — The protective effect of autoplasmic splenic transplants on the *Bartonella muris* anemia of splenectomized rats. *Jnl. Exp. Med.*, LII, 1930, p. 131 ; aussi I^{er} Cong. Microb., Paris, II, 1930, p. 317.
- Studies on *Bartonella muris* anemia. IV. Pathological changes during the acute anemia. *Jnl. Exp. Med.*, LIII, 1931, p. 869.
- A lipid extract of the spleen that prevents *Bartonella muris* anemia in splenectomized albino rats. *Jnl. Exp. Med.*, LVI, 1932, p. 777.
- The protective action of copper and iron against *Bartonella muris* anemia. *Jnl. Exp. Med.*, LVI, 1932, p. 783.
- PERLA (D.) et RIVERO (A.). — Reticulocyte count in *Bartonella muris* anemia. *Proc. Soc. Exp. Biol. and Med.*, XXXI, 1933, p. 93.
- PESSOA (S.-B.) et PRADO (A.). — Sobre uma nova *Bartonella* parasita do Macaco *Pseudocebus apella* (L.) *Rev. Biol. e Hyg.*, I, 1927, p. 116.
- PLAUT (F.). — Untersuchungen über die Rolle der Milz für die Aufrechterhaltung der isolierten Gehirnschizistose bei Rekurrenstratten. *Klin. Woch.*, 1928, p. 301.
- RACHMILEWICZ. — Communication inédite citée par Kikuth 1932.
- RADVANYI. — (En hongrois) *Gyógyászat* 1929, p. 367 ; d'après Kikuth.
- REGENDANZ (P.) et KIKUTH (W.). — Sur la *Bartonella muris ratti* (Mayer). *C. R. Soc. Biol.*, LXXXVIII, 1928, p. 1578.
- Ueber Aktivierung labiler Infektionen durch Entmilzung. *Arch. f. Sch. u. Trop. Hyg.*, XXXII, 1928, p. 587.

- REGENDANZ (P.) et REICHENOW (E.). — Beitrag zur Kenntnis von *Bartonella canis*. *Arch. f. Sch. u. Trop. Hyg.*, XXXVI, 1932, p. 305.
- REITANI (U.). — Studia sulla bartonellosi dei ratti. *Soc. Intl. Microb., Boll. Sez. Ital.*, I, 1929, p. 259.
- La Bartonellosi nei ratti smilzati ad Alessandria. *Arch. Ital. Sc. Med. Col.*, 1929, p. 584.
- Contribution à l'étude de la Bartonellose des rats en Italie. *1^{er} Congr. Intl. de Microb. Paris*, II, 1930, p. 320.
- Contributo allo studio della Bartonellosi dei ratti. *Boll. Ist. Sieroterapico Milan.*, IX, 1930, p. 325.
- Études sur la Bartonellose des Rats. *Boll. Soc. Int. Microb. Sez. Ital.*, II, 1930, p. 132 et *Gior. di Med. Mil.*, LXXVIII, p. 97.
- Bartonelle e Bartonellosi. *Ann. Med. Nav. e Col.*, I, 1930, p. 85.
- REITER (H.). — Zur Bedeutung der « stummen Infektion » *Klin. Woch.*, 1928, p. 2181.
- Experimentelle Untersuchungen über Leberdiät. *Deutsche Med. Woch.*, 1931, p. 1660.
- RORDORFF (R.). — Sulla bartonellosi. *Giorn. Batt. e Imm.*, XI, 1933, p. 351.
- ROSENTHAL (L.) et ZOHMAN (B.-L.). — Bartonella anemia in non splenectomised rats. *Arch. Path.*, XII, 1931, p. 405.
- ROTH (H.). — Experimentelle Untersuchungen zur Frage der Milzfunktion bei der Bartonella Infektion der Ratte. *Zeits. f. Immun.*, LXXIV, 1932, p. 483.
- RYBINSKY (S.-B.). — The spontaneous Bartonellosis in Guinea-pigs. *Rev. Micro. Epid. et Parasit.*, VIII, 1929, p. 296, (en russe, résumé anglais).
- SANDBERG (M.) et PERLA (D.). — Metabolism of copper and iron in splenectomized rats free from *B. muris* infection. *Jnl. Exp. Med.*, LX, 1934, p. 395.
- SANDBERG (M.), PERLA (D.) et MARMORSTON-GOTTESMAN (J.). — Studies in *Bartonella muris* anemia, VIII. Changes in the chemical constituents of the blood during the anemia. *Jnl. Exp. Med.*, LVII, 1933, p. 81.
- SCHILLING (C.) et NEUMANN (H.). — Ueber Anämie bei Bartonellainfektion der Ratte. *Klin. Woch.*, 1929, p. 691.
- SCHILLING (V.). — *Eperythrozoon coccoides*, eine neue durch Splenektomie aktivierbare Dauerinfektion der weissen Maus. *Klin. Woch.*, 1928, p. 1853.
- Weitere Beiträge zur *Bartonella muris ratti*, ihre Uebertragung auf weisse Mäuse, und eine eigene *Bartonella muris musculi n. sp.* bei splenektomierten weissen Mäusen. *Klin. Woch.*, 1929, p. 55.
- SCHILLING (V.) et SAN MARTIN (A.). — Ueber die Bartonellenanämie der Ratten. *Klin. Woch.*, 1928, p. 1167.
- SCHIN (C.). — Ueber die *Bartonella muris*. *The Jnl. Chosen Med. Assoc.*, XX, 1930, p. 1073 (résumé en allemand).
- SCHMIDT (C.-W.). — Zur Bartonellenanämie der Ratten. *Schweiz. Med. Woch.*, LXI, 1931, p. 1105.
- SCHUMACKER (H.-B.) et EDWARDS (L.-B.). — Liver extract therapy in splenectomized anemic rats. *Proc. Soc. Exp. Biol. and Med.*, XXVII, 1929-30, p. 202.
- SCHWARZ (L.). — Die parasitären Erkrankungen der Erythrocyten nach Entmiltzung. *Fol. Haemat.*, XXXIX, 1929, p. 133.
- Zur Frage der natürlichen Resistenz und erworbenen Immunität im Fragekreis der Bartonella-Anämie der Ratte. *Virch Arch.*, CCLXXVI, 1930, p. 756.
- SCHWETZ (J.). — A propos des *Grahamella* et des *Bartonella* des rats splénectomisés de Stanleyville. *Bull. Soc. Path. Exot.*, XXIII, 1930, p. 914.
- Observations sur les *Grahamella* et les *Bartonella* des rats et des souris sauvages de Stanleyville. I. Rats et souris non-splenectomisés. *C. R. Soc. Biol.*, CXIV, 1933, p. 941. II. rats et souris splenectomisés, p. 944. Sur quelques essais de transmission des *Grahamella* et des *Bartonella* des rongeurs

- de Stanleyville, p. 1365. Sur la morphologie des *Bartonella* des rats et des souris sauvages de Stanleyville, p. 1367.
- Sur *Eperythrozoon coccoides*, sur les infections mixtes à *E. c.* et à *Bartonella muris* et sur des formes bizarres et énigmatiques trouvées chez les rats et les souris sauvages de Stanleyville. *C. R. Soc. Biol.*, CXV, 1934, p. 408.
- Recherches sur les *Grahamella*, les *Bartonella* et les *Eperythrozoon* des rats et des souris de Stanleyville. I. Rats et souris non-splenectomisés. *Ann. Parasit.*, XII, 1934, p. 396, II, Rats et souris splenectomisés. *Ann. Parasit.*, p. 528.
- Sur la présence de certaines inclusions globulaires dans le sang des cobayes et leur ressemblance avec certaines formes de *Bartonella muris ratti*. *Bull. Soc. Path. Exot.*, XXVII, 1934, p. 515.
- SCHWETZ (J.) et CABU (F.). — Note préliminaire sur les *Grahamella-Bartonella* des rats splenectomisés de Stanleyville. *Bull. Soc. Path. Exot.*, XXIII, 1930, p. 464.
- SCHWETZ (J.) et COLLART (A.). — Notes on protozoa found in the blood of rats and mice in the district of Lake Albert. *Trans. Roy. Soc. Trop. Med.*, XXIII, 1930, p. 529.
- SCHWETZ (J.) et GEERINCK (Mlle). — Sur quelques parasites sanguicoles des rongeurs de Stanleyville. *Bull. Soc. Path. Exot.*, XXII, 1929, p. 657.
- SHOUSHA (A.-T.). — Discussion of M. Mayer « Ueber Bartonellen von Anämie-Erregern » *Cong. Internl. de Med. Trop. et Hyg.*, III, 1928, p. 970.
- SHOUSHA (A.-T.) et ALY (M.). — Bacilliform bodies (*Grahamella*, *Bartonella*) in the erythrocytes of the Egyptian gerbille. *Jnl. Egypt. Med. Assoc.* XI, 1928, p. 280.
- *Bartonella* infection in white rats after splenectomy. *Jnl. Egypt. Med. Assoc.*, XII, 1929, p. 57.
- SINGER (K.). — Milzhormon und Antiperniziöseprinzip. *Klin. Woch.*, 1931, p. 1947.
- SOEWANDI (R.). — *Bartonella muris* en de infectieuze ratten-anämie van Lauda. *Geneesk. Tijd. v. Neder. Indie*, LXIX, 1929, p. 1149.
- SORCE (G.). — Note critiche e sperimentali sugli effetti della estirpazione della milza. *Boll. Soc. Biol. Sperim.*, I, 1926, p. 443.
- Anemia de Bartonelle nei ratti smilzati. *Boll. Soc. Biol. Sperim.*, II, 1927, p. 759.
- Sulle anemia da Bartonelle nei ratti smilzati. *Bioch. e Terap. Sperim.*, 1928, p. 161.
- Bartonellosi dei ratti. *Arch. Farm. Sperim.*, XLVIII, 1929, p. 53.
- Le infezioni da Bartonella nell'uomo e negli animali. *Biol. Med.*, XIX, 1929, p. 342.
- Ulteriori ricerche sull'anemia infettiva dei ratti. *Boll. Soc. Biol. Sperim.*, IV, 1929, p. 211.
- SORINA (E.). — Anämie der Ratten nach Entmilzung. *Virch. Arch.*, CCLXX, 1929, p. 698.
- STREULI (H.). — Das Verhalten von schilddrüsen-und milzlosen Tieren bei O₂-Mangel, etc. *Bioch. Zeit.*, LXXXVII, 1918, p. 359.
- STRONG (R.-P.), TYZZER (E.-E.), BRUES (C.-T.), SELLARDS (A.-W.) and GASTIABURÚ (J.-C.). — *Report of 1st Expedition to South America 1915*, Cambridge, Harvard Univ. Press.
- TALIAFERRO (W.-H.). — Trypanocidal and reproduction-inhibiting antibodies to *Trypanosoma lewisi* in rats and rabbits. *Am. Jnl. Hyg.*, XVI, 1932, p. 32.
- TALIAFERRO (W.-H.), CANNON (P.-R.) et GOODLOE (S.). — The resistance of rats to infection with *Trypanosoma lewisi* as affected by splenectomy. *Am. Jnl. Hyg.*, XIV, 1931, p. 1.

- TIMMERMAN (W.-A.). — Transmissieproeven met *Bartonella muris*. *Geneesk. Tijds. v. Nederl. Indie*, LXX, 1930, p. 503.
- TOWNSEND (C.-H.-T.). — Transmission of Verruga by Phlebotomus. *Jnl. Am. Med. Ass.*, LXI, 1913, p. 1717.
- The relation between lizards and *Phlebotomus verrucarum* as indicating the reservoir of verruga. *Science*, n. s., XL, 1914, p. 212.
- Two years investigation in Peru of Verruga and its insect transmission. *Am. Jnl. Trop. Dis.* (Nlle Orléans), III, 1915, p. 16.
- UHLENHUTH (P.). — Experimentelle Grundlagen, Entwicklung und praktische Ergebnisse der modernen Arsen- und Antimontherapie. *Klin. Woch.*, 1931, p. 1153 et p. 1201.
- UHLENHUTH (P.) et SEIFFERT (W.). — Zur Chemotherapie der Bartonellenanämie mit kombinierten Arsen-Antimonpräparaten. *Zeits. Immun. Forsch.*, LXXX, 1933, p. 352.
- VARGA v. (L.). — Vergleichende Untersuchungen über die Wirkung der Leber-Milz- und Magenextrakte an Ratten nach Milzexstirpation. *Klin. Med.*, 1931, p. 128.
- Ueber die Wirkungen von röntgenbestrahlten Leber-Milz- und Magenextrakten auf entmilzte Ratten. *Klin. Med.*, 1931, p. 342.
- VASILIU (N.). — Apparition de *Bartonella muris ratti* dans le sang des rats blancs splenectomisés. *C. R. Soc. Biol.*, CII, 1929, p. 173.
- VASSILIADIS (P.). — La fonction antiparasitaire de la rate décelée par la splenectomie. *Arch. Intern. de Med. Exp.*, VI, 1930, p. 89.
- *Bartonella muris ratti* et Eperythrozaires en Égypte. *C. R. Soc. Biol.*, CXV, 1934, p. 446.
- VAUCEL (M.). — Differentiation immunologique de deux races de *Bartonella muris*. *Bull. Soc. Path. Exot.*, XXII, 1929, p. 771.
- VEDDER (A.). — Over den invloed van lever en milt op de « perniciose » anaemie der Ratten, veroorzaakt door de *Bartonella muris ratti*. *Nederl. Tijds. v. Geneesk.*, LXXVII, 1928, p. 441.
- VOEGTLIN (C.), JOHNSON (J.-M.) et ROSENTHAL (S.-M.). — Catalytic action of copper in oxydation of crystalline glutathione. *Pub. Health Rep. U. S. P. H. S.*, XLVI, 1931, p. 2234.
- WENYON (C.-M.) et LOW (G.-C.). — The occurrence of certain structures in the erythrocytes of guinea-pigs and their relationship to the so-called parasite of yellow fever. *Jour. Trop. Med. and Hyg.*, XVII, 1914, p. 369.
- WILLS (L.) et MEHTA (M.). — Production of pernicious anaemia (*Bartonella anaemia*) in rats by deficient feeding. *Brit. Med. Jnl.*, 1930, p. 1167.
- WILSON (E.) and KRUMBHAAR (E.-B.). — Spleen in iron metabolism. *Jnl. Exp. Med.*, LVII, 1933, p. 65.
- YAKIMOFF (W.-L.). — Sur une Bartonelle du brochet *Bartonella nicolleti*, n. sp. *Arch. Inst. Past. Tunis*, XVII, 1928, p. 350.
- *Bartonella* beim Hecht. *Arch. f. Protistenk.*, LXVII, 1929, p. 509.
- *Eperythrozoon* beim Hecht (*Esox lucius*). *Arch. f. Protistenk.*, LXXIII, 1931, p. 274.
- YAKIMOFF (W.-L.) et RASTEGARIEFF (E.-F.). — Sur la Bartonellose des chiens en Russie. *Bull. Soc. Path. Exot.*, XXIV, 1931, p. 471.
- YOSHIWAKA (R.). — Zur Chemotherapie der Bartonellenanämie mit besonderer Berücksichtigung neuerer Antimonpräparate. *Zeits. f. Imm.*, LXXII, 1931, p. 425.
- ZEULZER (M.). — Ueber eine bartonellenartige Infektion der Feldmäuse. *Cbl. f. Bakter.*, I, CII, 1927, p. 449.

TABLE DES MATIÈRES

AVANT-PROPOS	8
INTRODUCTION	9

PREMIERE PARTIE

LES BARTONELLOSES RÉVÉLÉES PAR SPLENECTOMIE.

I. Le genre <i>Bartonella</i>	11
A. Historique	11
B. Définition de l'espèce type	11
C. Morphologie	11
D. Culture	12
E. Inoculation aux animaux	12
F. Transmission	12
G. Cycle évolutif	12
H. Caractères du genre	13
I. Taxonomie	13
J. Classification	13
K. Énumération des espèces	14
II. <i>Bartonella muris</i>	16
A. Historique	16
B. Anémie infectieuse du Rat	18
I Incubation	18
II Période d'anémie	19
III Rechutes	23
IV Formes atypiques	24
C. Épidémiologie	24
Distribution géographique	24
Facteurs diverses, âge, climat, sexe	25
Contagion	25
Modes de contagion	25
Hérédité	27
D. Inoculation expérimentale	27
E. Anatomie pathologique	31
F. Le parasite	35
Morphologie	35
Évolution	37
Filtration	40
Comportement <i>in vitro</i> , culture	41
G. Immunologie	45
H. Thérapie	58

III. <i>Bartonella</i> chez les autres animaux splénectomisés.....	56
A. Les Rats non blancs	56
B. Souris	57
C. Animaux divers.....	60
D. Chien	63
Historique	63
Tableau clinique.....	63
Le parasite.....	64
Culture	65
Inoculation	65
Transmission	65

DEUXIEME PARTIE

LES ÉPÉRYTHRŌZOAIRES. LES FORMES MIXTES.

I. Les Éperythrozoaires. <i>Eperythrozoon coccoides</i> chez la Souris blanche .	67
A. Morphologie	68
B. Culture	70
C. Évolution	71
D. Tableau clinique et hématologie.....	71
E. Épidémiologie	72
F. Inoculation	72
G. Immunité et thérapie.....	73
H. Chez d'autres animaux	73
II. Les autres Éperythrozoaires.....	75
III. Les formes mixtes, ou difficiles à classer.....	77

TROISIEME PARTIE

EXPÉRIENCES.

I. <i>Eperythrozoon coccoides</i>	81
A. Morphologie	81
B. Évolution	83
C. Transmission	84
Contagion	84
Rôle des Insectes.....	84
Ingestion.....	85
Inoculation. Rôle de l'âge.....	85
D. Virulence <i>in vitro</i>	87
E. Carence alimentaire.....	87
F. Conclusions	88
Bibliographie	89
Table des Matières.....	101

72	III. Bénédictins et autres religieux de la région.
73	A. Bénédictins.
74	B. Cisterciens.
75	C. Prémonstrés.
76	D. Chartreux.
77	E. Trappistes.
78	F. Bénédictins de la congrégation de Saint-Omer.
79	G. Bénédictins de la congrégation de Saint-Benoît.
80	H. Bénédictins de la congrégation de Saint-Étienne.
81	I. Bénédictins de la congrégation de Saint-André.
82	J. Bénédictins de la congrégation de Saint-Jacques.
83	K. Bénédictins de la congrégation de Saint-Louis.
84	L. Bénédictins de la congrégation de Saint-Martin.
85	M. Bénédictins de la congrégation de Saint-Nicolas.
86	N. Bénédictins de la congrégation de Saint-Pierre.
87	O. Bénédictins de la congrégation de Saint-Roch.
88	P. Bénédictins de la congrégation de Saint-Sauveur.
89	Q. Bénédictins de la congrégation de Saint-Sulpice.
90	R. Bénédictins de la congrégation de Saint-Vincent.

CHRONOLOGIE

DES ÉVÉNEMENTS DE LA RÉGION

91	I. Événements de la région.
92	A. Événements de la région.
93	B. Événements de la région.
94	C. Événements de la région.
95	D. Événements de la région.
96	E. Événements de la région.
97	F. Événements de la région.
98	G. Événements de la région.
99	H. Événements de la région.
100	I. Événements de la région.
101	J. Événements de la région.
102	K. Événements de la région.
103	L. Événements de la région.
104	M. Événements de la région.
105	N. Événements de la région.
106	O. Événements de la région.
107	P. Événements de la région.
108	Q. Événements de la région.
109	R. Événements de la région.
110	S. Événements de la région.
111	T. Événements de la région.
112	U. Événements de la région.
113	V. Événements de la région.
114	W. Événements de la région.
115	X. Événements de la région.
116	Y. Événements de la région.
117	Z. Événements de la région.

IMPRIMERIE R. BUSSIÈRE. — SAINT-AMAND (CHER), FRANCE, 5-8-1935.

CHRONOLOGIE

DES ÉVÉNEMENTS

118	I. Événements de la région.
119	A. Événements de la région.
120	B. Événements de la région.
121	C. Événements de la région.
122	D. Événements de la région.
123	E. Événements de la région.
124	F. Événements de la région.
125	G. Événements de la région.
126	H. Événements de la région.
127	I. Événements de la région.
128	J. Événements de la région.
129	K. Événements de la région.
130	L. Événements de la région.
131	M. Événements de la région.
132	N. Événements de la région.
133	O. Événements de la région.
134	P. Événements de la région.
135	Q. Événements de la région.
136	R. Événements de la région.
137	S. Événements de la région.
138	T. Événements de la région.
139	U. Événements de la région.
140	V. Événements de la région.
141	W. Événements de la région.
142	X. Événements de la région.
143	Y. Événements de la région.
144	Z. Événements de la région.

